オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 1
2.7.1.1.1　製剤開発過程概観 1
2.7.1.1.1.1　海外市販用錠剤（1 mg 錠） 2
2.7.1.1.1.2　市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠） 2
2.7.1.1.2　生物製剤学試験の方法と根拠 2
2.7.1.1.3　分析方法の概観 2
2.7.1.1.4　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 2
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 2
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 2

略号一覧

略　　号	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本申請に用いた臨床試験を表 2.7.1.1-1 に要約した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験一覧

試験の種類 （評価・参考資料）	試験番号	治験薬（バリシチニブ製剤の種類） 投与量	被験者数 （日本人被験者数）	患者の診断例
第 II/III 相試験 （評価資料）	I4V-MC-JAHO	第 II 相 バリシチニブ 1 mg 海外市販用錠剤 バリシチニブ 2 mg 市販用錠剤 バリシチニブ 4 mg 市販用錠剤	第 II 相 バリシチニブ 1 mg 群：28 例（3 例） バリシチニブ 2 mg 群：27 例（3 例） バリシチニブ 4 mg 群：27 例（3 例）	重症又は極めて重症の AA 患者
		第 III 相 バリシチニブ 2 mg 市販用錠剤 バリシチニブ 4 mg 市販用錠剤	第 III 相 バリシチニブ 2 mg 群：184 例 バリシチニブ 4 mg 群：281 例	
第 III 相試験 （評価資料）	I4V-MC-JAIR	バリシチニブ 2 mg 市販用錠剤 バリシチニブ 4 mg 市販用錠剤	バリシチニブ 2 mg 群：156 例（11 例） バリシチニブ 4 mg 群：234 例（20 例）	重症又は極めて重症の AA 患者

略語：AA = alopecia areata：円形脱毛症

2.7.1.1.1　製剤開発過程概観

本申請に用いた臨床試験で使用したバリシチニブ製剤の概要を表 2.7.1.1-2、ロット番号を表 2.7.1.4-1～表 2.7.1.4-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　臨床試験で使用したバリシチニブ製剤

製剤	用量（mg）	原薬	試験の種類：試験番号
海外市販用錠剤 [a]	1	Free Base	第 II 相：JAHO
市販用錠剤	2, 4	Free Base	第 II 相：JAHO 第 III 相：JAHO、JAIR

a 日本では臨床試験のみで使用した。

2.7.1.1.1.1 海外市販用錠剤（1 mg 錠）

アトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）を対象とした効能・効果の変更に係る承認事項一部変更承認申請（既提出申請資料［AD］）第 2.7.1 項に記載した海外市販用錠剤（1 mg 錠）に変更はない。本製剤は、臨床試験のみで使用した。

2.7.1.1.1.2 市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）を対象とした初回の製造販売承認申請資料（既提出申請資料［RA］）第 2.7.1 項から承認された市販用錠剤（2 mg 錠及び 4 mg 錠）に変更はない。

2.7.1.1.2 生物製剤学試験の方法と根拠

既提出申請資料（RA）第 2.7.1 項から変更なく、本申請のための新たな生物製剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.3 分析方法の概観

臨床試験で採取した血漿中バリシチニブ濃度を、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）法で測定した。円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者の試料測定に用いた分析法は、既提出申請資料（RA）及び既提出申請資料（AD）第 2.7.1.1.3 項に記載された方法と同じである。

各臨床試験で用いたバリシチニブ濃度分析法の要約を表 2.7.1.4-3、バリシチニブ濃度分析法のバージョン、バリデーションされた検量線の範囲、測定間の精度、測定間の真度及び安定性を表 2.7.1.4-4 に示す。

2.7.1.1.4 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

本申請のための新たな in vitro 及び in vivo の製剤特性の試験は実施していない。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請のための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請のための新たな生物薬剤学試験は実施していない。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 2
2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的 3
2.7.2.1.2 結果の要約 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 JAHO 試験 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.4 特別な試験 10

略号一覧

略　　号	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state：定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$C_{av,ss}$	average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing
CL/F	apparent total body clearance：見かけのクリアランス
CL_{nr}/F	apparent non-renal clearance：見かけの腎外クリアランス
CL_r/F	apparent renal clearance：見かけの腎クリアランス
$C_{max,ss}$	maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state：定常状態における最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
QD	once daily：1 日 1 回投与
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
SALT	Severity of Alopecia Tool
t_{max}	time of maximum plasma drug concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
V_1/F	apparent central volume of distribution：見かけの中央コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本承認事項一部変更承認申請（本申請）では、日本を含む国際共同第 II/III 相試験 1 試験［I4V-MC-JAHO（JAHO）試験］で円形脱毛症（alopecia areata：AA）患者でのバリシチニブの薬物動態（pharmacokinetics：PK）及び曝露量－反応関係を評価した（表 2.7.2-1）。

表 2.7.2-1 バリシチニブの PK 及び PD を評価した試験の一覧

試験の種類（評価・参考資料）	試験番号	主要目的	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数 （日本人被験者数）	患者の診断例
第 II/III 相試験（評価資料）	I4V-MC-JAHO	**第 II 相部分** Week 12 の中間解析の結果から第 III 相部分でのバリシチニブの用量を決定する。 決定した第 III 相部分のバリシチニブの用量の適切性を Week 36 での解析により確認する。	**第 II 相部分** バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO バリシチニブ 1 mg QD PO プラセボ QD PO	**第 II 相部分** バリシチニブ 4 mg 群：27 例（3 例） バリシチニブ 2 mg 群：27 例（3 例） バリシチニブ 1 mg 群：28 例（3 例） プラセボ群：28 例（3 例）	重症又は極めて重症の AA 患者
		第 III 相部分 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証する。	**第 III 相部分** バリシチニブ 4 mg QD PO バリシチニブ 2 mg QD PO プラセボ QD PO	**第 III 相部分** バリシチニブ 4 mg 群：281 例 バリシチニブ 2 mg 群：184 例 プラセボ群：189 例	

略号：AA = 円形脱毛症、PO = 経口投与、QD = 1 日 1 回、SALT = Severity of Alopecia Tool

第 II/III 相 JAHO 試験では、AA 患者を対象としてバリシチニブの臨床薬理を評価した。第 II 相部分でバリシチニブ 1、2、及び 4 mg を、第 III 相部分で 2 mg 及び 4 mg をそれぞれ 1 日 1 回（QD）投与したときの、36 週時の主要評価項目を評価した。PK 解析及び曝露量－反応解析には、それぞれ 546 例の AA 患者から得られた 2685 点の血漿中バリシチニブ濃度データ、及び 725 例の AA 患者から得られた 725 点の Severity of Alopecia Tool（SALT）スコアが含まれた。結果の詳細を、本試験の母集団薬物動態及び薬力学的解析報告書（以下、PopPK/PD Report-AA）に示す（第 5.3.3.5.1 項）。

AA 患者を対象に実施した母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PopPK）解析では、既申請の関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）及びアトピー性皮膚炎（atopic dermatitis：AD）患者を対象としたバリシチニブの PK 特性評価時に構築したものと同一のモデルを用いた。解析の結果、AA 患者の見かけのクリアランス（CL/F）の推定値（11.0 L/h）は、AD 患者での推定値（11.2 L/h）と類似しており、RA 患者での推定値（9.42 L/h）より 17%高かった。さらに、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与時の定常状態における平均血漿中濃度（$C_{av,ss}$）を曝露量指標としたときの曝露量－反応関係の四分位解析において、主要な有効性の指標とした 36 週時における SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に、明らかな曝露量依存性が認められた。解析の結果、36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、低曝露側の 2 つの四分位群（主

にバリシチニブ 2 mg 投与群の被験者）と比較して、高曝露側の 2 つの四分位群（主にバリシチニブ 4 mg 投与群の被験者）で高く、臨床的に意味のある差を示した。バリシチニブ 2 mg 投与群と 4 mg 投与群の被験者における曝露量には、重なりが認められた。本解析における曝露量－反応の関係は、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与時の用量－反応の関係と同様であった（第 2.7.3.3.2.1 項）。PK 及び曝露量－反応（有効性）解析の結果、有効性の主要評価項目を達成した患者のほとんどがバリシチニブ 4 mg QD 投与群であり、4 mg QD 投与が成人重症 AA 患者に対する推奨用法・用量であることを支持するものであった。

2.7.2.1.1 臨床薬理プログラムの目的

AA 患者を対象としたバリシチニブの PopPK 及び曝露量－反応解析の目的は、推奨用法・用量を裏付ける根拠を得ることである。解析の具体的な目的を以下に示す。

- バリシチニブの PopPK の評価及びバリシチニブの曝露量の個体間変動の推定
- バリシチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性のある内因性要因及び外因性要因の特定
- バリシチニブの曝露量と 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合との関連性の評価

2.7.2.1.2 結果の要約

AA 患者での PK

臨床薬理プログラムで認められた AA 患者の PK に関する主な所見を以下に示す。

- AA 患者に経口投与したときのバリシチニブの PK は、RA 及び AD 患者で構築した PopPK モデルと同一の 0 次吸収及び 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルで適切に表された。
- PK モデリングに基づいて要約した PK パラメータを以下に示す。
  - 吸収
    AA 患者に QD 経口投与したときのバリシチニブの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は約 0.5 時間であり、RA 及び AD 患者と同様に速やかに吸収された。
  - 分布
    AA 患者に経口投与したときの見かけの分布容積（V/F）の平均値（変動係数［CV］）は 127 L（19%）で、AD 患者と同様であり、RA 患者と比較してわずかに高かった（18%）。
  - 消失
    バリシチニブは主に腎より排泄される。AA 患者の CL/F の平均値は 11.0 L/h（36%）で、AD 患者での推定値（11.2 L/h）と同様であり、RA 患者での推定値（9.42 L/h）よりも 17%高かった。消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 15.8 時間（35%）で、RA 及び AD 患者（約 13 時間）と同様であった。
- RA 及び AD 患者と同様に、腎機能は AA 患者にバリシチニブを投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）に影響を及ぼさなかったが、定常状態における投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）に有意な影響を及ぼした。腎機能が正常な AA 患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有する AA 患者の $AUC_{\tau,ss}$ の推定平均値

の比は、それぞれ 1.52 及び 1.22 であった。その結果、軽度の腎機能障害を有する AA 患者ではバリシチニブの用量調整は必要ないこと、及び中等度の腎機能障害を有する AA 患者では 2 mg QD 投与が推奨されることが示された。これらは、RA 及び AD 患者で認められた腎機能障害の影響と一致していた。

- 民族（日本人／外国人の別）はバリシチニブの PK に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。AA 患者の体重、性別、人種、及び民族はバリシチニブの PK に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられ、これらの要因によりバリシチニブの用量調整は必要ないと考えられた。
- PK パラメータの推定値は、日本人 AA 患者と外国人 AA 患者で同程度であった。

AA 患者の曝露量－反応関係

母集団 PK モデルから推定された $C_{av,ss}$ を曝露指標とした四分位解析によって、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与後の、主要な有効性の指標である 36 週時における SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合には明らかな曝露量依存性が認められた。解析の結果、低曝露側の 2 つの四分位群の大半がバリシチニブ 2 mg 投与群の被験者であったのに対し、高曝露側の 2 つの四分位群の大半はバリシチニブ 4 mg 投与群の被験者であった。有効性の指標とした 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、低曝露側の 2 つの四分位群（Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の平均：0.24）と比較して、高曝露側の 2 つの四分位群（Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の平均：0.38）は高く、その差は臨床的に意義のあるものであった。

AA 患者の推奨用法・用量

曝露量－反応解析結果は、臨床試験で認められた用量－反応の関係とおおむね一致していた。PK 及び曝露量－反応（有効性）解析の結果、有効性の主要評価項目を達成した患者のほとんどがバリシチニブ 4 mg QD 投与群であり、4 mg QD 投与が成人重症 AA 患者に対する推奨用法・用量であることを支持するものであった。

腎機能障害を有する AA 患者へのバリシチニブの投与量は、以下のとおりである。

- 軽度の腎機能障害を有する患者に対して用量調整は不要
- 中等度の腎機能障害を有する患者に対して 2 mg を QD 投与
- 重度の腎機能障害を有する患者には投与しない

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本申請のための新たな臨床薬理試験は実施していない。AA 患者を対象とした臨床試験の PK の結果を以下に示す。

2.7.2.2.1 JAHO 試験

JAHO 試験は、重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の AA を有する成人患者を対象とする、アダプティブ、Operationally シームレスデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II/III 相試験である。第 II 相部分では、プラセボ並びにバリシチニブ 1、2、及び 4 mg の 12 週間投与したときの有効性及び安全性を比較した。第 III 相部分では、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を 36 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した。

バリシチニブの血漿中濃度を測定するため、スパースサンプリング法で以下の時点に血液試料を採取した。

- 0 週時（治験薬の投与後 15 分及び 1 時間）
- 4 週時（治験薬の投与後 2～4 時間）
- 8 週時（治験薬の投与後 4～6 時間）
- 12 週時（治験薬の投与前）
- 16 週時（治験薬の投与前）

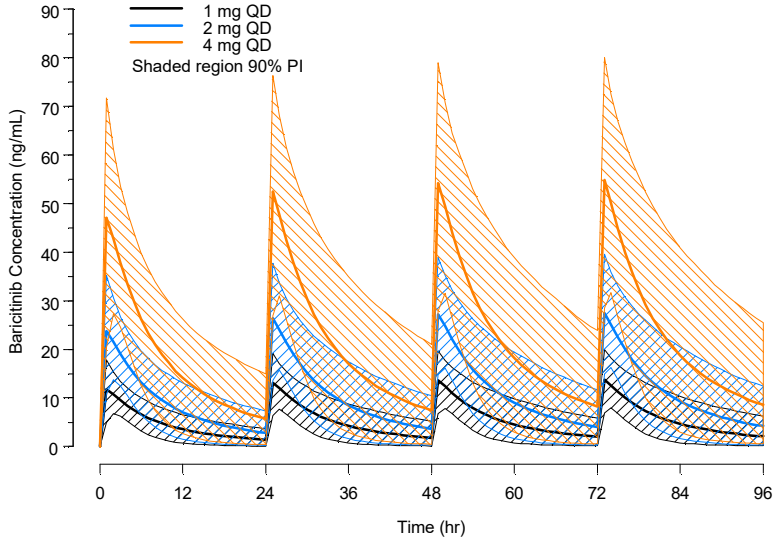
試験デザインの詳細は第 2.7.6 項を参照のこと。

<u>結果及び結論</u>

薬物動態

546 例の AA 患者から得られた 2685 点の血漿中バリシチニブ濃度データを用いて、重症又は極めて重症の成人 AA 患者の PK を評価した。AA 患者のバリシチニブの PK は、0 次吸収過程を伴う、CL/F を見かけの腎クリアランス（CL_r/F）及び見かけの腎外クリアランス（CL_{nr}/F）に分割した 2-コンパートメントモデルによって適切に記述された。バリシチニブ 1、2 又は 4 mg を AA 患者に QD 反復投与したときの定常状態の血漿中濃度推移（90%予測区間）を図 2.7.2-1 に示す。また、構築した PopPK 解析最終モデルから AA 患者個体別に post hoc 推定した PK パラメータの要約を表 2.7.2-2 に示す。

RA 及び AD 患者での評価と同様に、腎機能はバリシチニブの $C_{max,ss}$ に影響を及ぼさなかったが、$AUC_{\tau,ss}$ に有意な影響を及ぼした。腎機能が正常な AA 患者に対する中等度及び軽度の腎機能障害を有する AA 患者の $AUC_{\tau,ss}$ の推定平均値の比は、それぞれ 1.52 及び 1.22 であった。その結果、軽度の腎機能障害を有する AA 患者ではバリシチニブの用量調整は必要ないこと、及び中等度の腎機能障害を有する AA 患者では 2 mg QD 投与が推奨されることが示された。これらは、RA 及び AD 患者で認められた腎機能障害の影響と一致していた。体重及び性別は見かけの中央コンパートメントの分布容積（V_1/F）の有意な共変量として特定されたが、臨床的に意義のある影響ではないと考えられ、これらの要因によるバリシチニブの用量調整は必要ないと考えられた。PK 及び共変量効果に関する解析及び結果の詳細は、PopPK/PD Report-AA に示す。



Abbreviations: hr = hour; PI = prediction interval; QD = once daily.

図 2.7.2-1　　腎機能の正常な AA 患者にバリシチニブ 1、2、又は 4 mg を QD 反復投与したときの定常状態における平均血漿中バリシチニブ濃度推移（±90%予測区間）（JAHO 試験）

表 2.7.2-2　　腎機能の正常な AA 患者における事後的に推定した PK パラメータの平均値（CV%）（JAHO 試験）

Parameter	Arithmetic mean (CV%) [a]
CL/F (L/hr) [b]	11.0 (36)
CL_r/F (L/hr)	7.81 (40)
CL_{nr}/F (L/hr)	3.16 (32)
V/F (L) [c]	127 (19)
$t_{1/2}$ (h)	15.8 (35)
$AUC_{\tau,ss}$ at 4 mg (ng*hr/mL) [d]	435 (55)
$C_{max,ss}$ at 4 mg (ng/mL) [d]	47.5 (23)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CL/F = apparent total body clearance; CL_{nr}/F = apparent non-renal clearance; CL_r/F = apparent renal clearance; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state; CV = coefficient of variation; QD = once daily; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V/F = apparent volume of distribution.

[a] Individual post hoc estimates based on PopPK modeling in patients with AA.

[b] Estimates of CL/F and V/F were based on individual post hoc estimates. $CL/F = CL_{nr}/F + CL_r/F$.

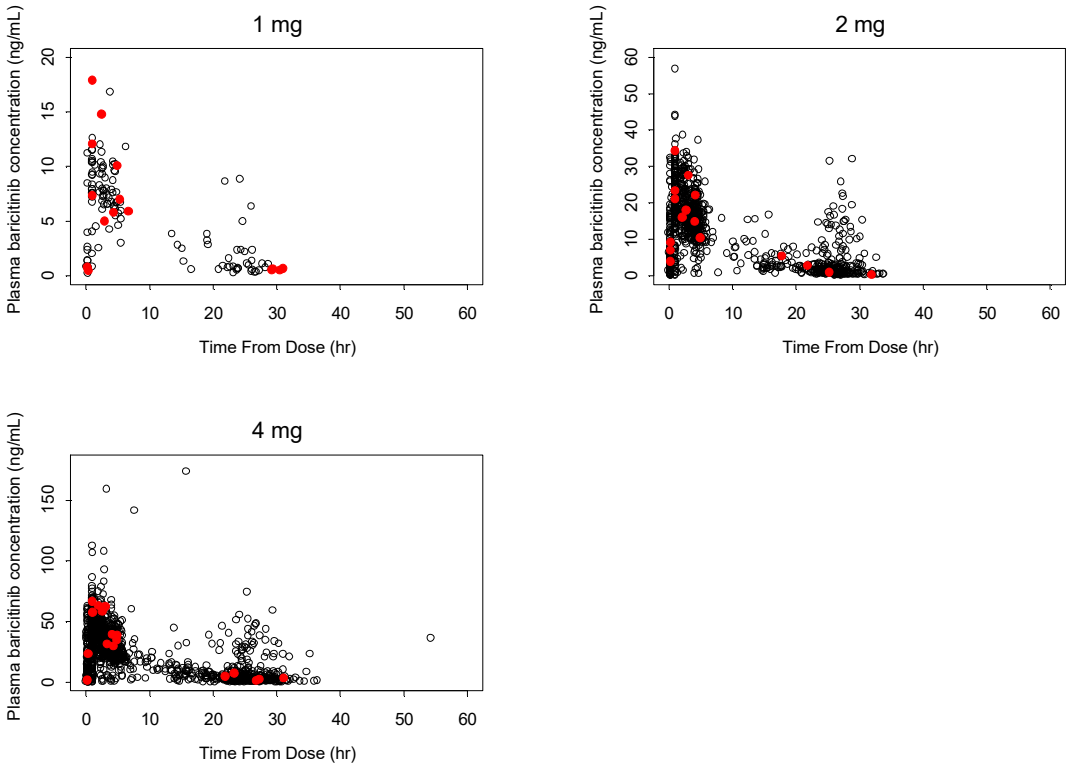
[c] V/F = V1/F + V2/F

[d] Values were based on all patients in Study JAHO and dose normalized to 4 mg QD.

Note: Mean eGFR is 105 mL/min/1.73m^2

日本人 AA 患者と外国人 AA 患者の PK の比較

PopPK 解析の結果、民族（日本人／外国人の別）はバリシチニブの PK に有意な影響を及ぼす共変量ではなかった。PopPK 解析に用いた血漿中バリシチニブ濃度（実測値）を日本人 AA 患者と外国人 AA 患者で比較した（図 2.7.2-2）。日本人 AA 患者及び外国人 AA 患者にバリシチニブ 1～4 mg を QD 投与したときの血漿中バリシチニブ濃度の分布は各用量で重なっており、両患者集団に大きな違いは認められなかった。



Note: Black open circles are non-Japanese data, and red closed circles are Japanese data.

図 2.7.2-2　　日本人 AA 患者及び外国人 AA 患者にバリシチニブ 1、2 又は 4 mg を QD 投与したときの血漿中バリシチニブ濃度（実測値）の比較（JAHO 試験）

PopPK 解析によって事後的に推定した日本人 AA 患者及び外国人 AA 患者のバリシチニブの PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。概して、post hoc により推定したバリシチニブの PK パラメータは、日本人 AA 患者と外国人 AA 患者で同程度であった。

表 2.7.2-3 PopPK 解析により事後的に推定した日本人 AA 患者と外国人 AA 患者におけるバリシチニブの PK パラメータの比較（JAHO 試験）

Parameter[a]	Japanese Arithmetic mean (CV%)	Non-Japanese Arithmetic mean (CV%)
N	9	537
CL/F (L/h)	11.6 (29)	11.0 (36)
CL_r/F (L/h)	8.34 (33)	7.81 (40)
CL_{nr}/F (L/h)	3.29 (22)	3.15 (32)
V/F (L)[b]	103 (12)	128 (19)
V_1/F (L)	75.8 (15)	99.4 (24)
V_2/F (L)	26.8 (20)	28.4 (15)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)[c]	52.8 (16)	47.4 (23)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng•h/mL)[c]	370 (28)	436 (55)

Abbreviations: $AUC_{\tau,ss}$ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval at steady state; CL/F = apparent total body clearance; CL_{nr}/F = apparent non-renal clearance; CL_r/F = apparent renal clearance; $C_{max,ss}$ = maximum plasma drug concentration during a dosing interval at steady state; CV = coefficient of variation; h = hour; V/F = apparent volume of distribution; V_1/F = apparent central volume of distribution; V_2/F= apparent peripheral volume of distribution.

[a] Values are summarized by individual posthoc estimates.

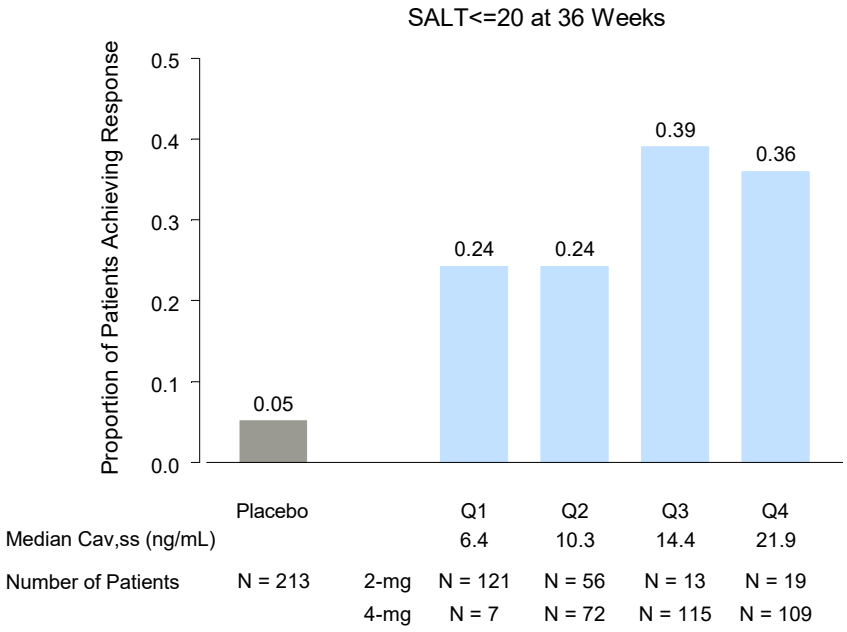
[b] V/F = V1/F + V2/F

[c] Exposure estimates are based on QD doses normalized to 4 mg.

曝露量―反応関係

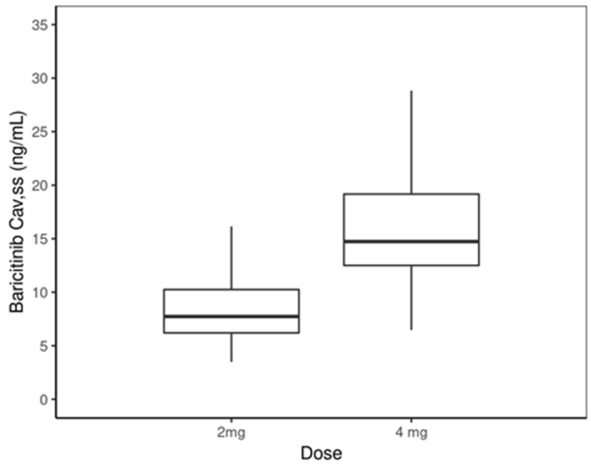
725 点の 36 週時点における SALT スコアを用いて曝露量－反応の関連性を評価した。第 II 相部分でバリシチニブ 1 mg の投与を受けた被験者のほとんどが 36 週まで達しなかったため、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与を受けた被験者のデータのみを用いて曝露量－反応関係の解析を実施した。

母集団 PK モデルから推定された $C_{av,ss}$ を曝露指標とした四分位解析において、有効性の指標とした 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に、明らかな曝露量依存性が認められた。図 2.7.2-3 に示すように、低曝露側の 2 つの四分位群の大半がバリシチニブ 2 mg 投与群の被験者であったのに対し、高曝露側の 2 つの四分位群の大半は 4 mg 投与群の被験者であった。バリシチニブ 2 mg 投与群の 85%の被験者の $C_{av,ss}$ は低曝露側の 2 つの四分位群に含まれ、バリシチニブ 4 mg 投与群の 74%の被験者の $C_{av,ss}$ は高曝露側の 2 つの四分位群に含まれた。バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg 投与群の $C_{av,ss}$ の分布を比較したところ、$C_{av,ss}$ の分布に重なりが認められた（図 2.7.2-4）。有効性の指標とした 36 週時に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、低曝露側の 2 つの四分位群（Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の平均：0.24）と比較して、高曝露側の 2 つの四分位群（Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の平均：0.38）で臨床的に意義のある差をもって高かった。図 2.7.2-3 に示すように、バリシチニブ 4 mg 投与により高い曝露量が得られており、本解析で得られた結果は、臨床試験で認められたバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg QD 投与時の用量－反応の関係とおおむね一致していた（第 2.7.3.3.2.1 項）。



Abbreviations: $C_{av,ss}$ = average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing; GFR = glomerular filtration rate; N = number of subjects analyzed; Q = quartile; SALT = severity of alopecia tool.
Note: Patients with a baseline GFR < 60 mL/min/1.72m^2 were excluded in the analysis to avoid confounding due to the effect of renal impairment on the exposure of baricitinib.

図 2.7.2-3　　曝露量－反応関係解析：バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 投与したときの定常状態における平均血漿中濃度の四分位群別の 36 週時の SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（JAHO 試験）



Abbreviation: $C_{av,ss}$ = average plasma drug concentration under steady state conditions during multiple dosing.
Note: the horizontal line represents the median; the box and whiskers represent the 25th and 75th percentiles, and the 5th and 95th percentiles, respectively.

図 2.7.2-4　　バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg を QD 投与したとき定常状態における平均血漿中バリシチニブ濃度の分布の比較（JAHO 試験）

結論

PK 及び曝露量－反応（有効性）解析の結果、有効性の主要評価項目を達成した患者のほとんどがバリシチニブ 4 mg QD 投与群であり、4 mg QD 投与が成人重症 AA 患者に対する推奨用法・用量であることを支持するものであった。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請では、JAHO 試験で薬物動態及び曝露量―反応関係を検討した。結果及び結論は、第 2.7.2.2 項に記載した。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

【参考文献】

該当なし。

2.7.2.5　付録

該当なし。

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 2
2.7.3.1 背景及び概観 2
2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概観 2
2.7.3.1.1.1 試験デザイン 4
2.7.3.1.1.1.1 対象集団 4
2.7.3.1.1.1.1.1 主な選択基準 4
2.7.3.1.1.1.1.2 主な除外基準 5
2.7.3.1.1.1.2 用法・用量 5
2.7.3.1.1.1.3 使用可能な併用薬 7
2.7.3.1.1.1.4 投与期間 7
2.7.3.1.2 有効性評価項目 8
2.7.3.1.2.1 主要評価項目 8
2.7.3.1.2.1.1 SALT 8
2.7.3.1.2.1.2 AA-IGA 9
2.7.3.1.2.2 重要な副次評価項目 10
2.7.3.1.2.2.1 SALT 関連の重要な副次評価項目 10
2.7.3.1.2.2.2 PRO による頭髪評価 10
2.7.3.1.2.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛評価 11
2.7.3.1.2.3 その他の有効性評価項目 12
2.7.3.1.2.3.1 円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版 12
2.7.3.1.2.3.2 Hospital Anxiety Depression Scale 12
2.7.3.1.2.3.3 PRO による眉毛脱毛の評価 13
2.7.3.1.2.3.4 PRO による睫毛脱毛の評価 13
2.7.3.1.3 有効性評価項目の解析 13
2.7.3.1.3.1 統計の全般的考察 13
2.7.3.1.3.2 有効性解析対象集団 15
2.7.3.1.3.3 多重性の調整 15
2.7.3.1.3.4 中止例及び欠測値の取り扱い 17
2.7.3.1.3.5 感度分析 18
2.7.3.1.3.6 併合解析 20
2.7.3.1.3.7 部分集団解析 21
2.7.3.1.3.8 長期投与時の有効性の解析 22
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1 JAHO 試験（第 II／III 相プラセボ対照試験） 23
2.7.3.2.1.1 第 III 相部分 23
2.7.3.2.1.2 第 II 相部分 31
2.7.3.2.2 JAIR 試験（第 III 相プラセボ対照試験） 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.3.3.1 試験対象集団 43
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 43
2.7.3.3.1.2 人口統計学的データ 45
2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性 48
2.7.3.3.1.4 AA に対する前治療及び併用療法 51
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 53
2.7.3.3.2.1 主要評価項目 53
2.7.3.3.2.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 53
2.7.3.3.2.2 重要な副次評価項目 56
2.7.3.3.2.2.1 PRO による頭髪評価 56
2.7.3.3.2.2.2 SALT 関連の重要な副次評価項目 59

2.7.3.3.2.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価 67
2.7.3.3.2.3 その他の副次評価項目 70
2.7.3.3.2.4 第 III 相試験の併合解析の結果 76
2.7.3.3.3 交互作用 79
2.7.3.3.3.1 全体集団の部分集団解析の結果 79
2.7.3.3.3.2 AA の重症度及び AA 症状の持続期間別の部分集団解析結果 82
2.7.3.3.4 日本人集団の結果 85
2.7.3.3.4.1 試験対象集団 85
2.7.3.3.4.2 有効性の結果 86
2.7.3.3.4.2.1 JAHO 試験第 II 相部分 86
2.7.3.3.4.2.2 JAIR 試験 86
2.7.3.3.4.2.2.1 主要評価項目 86
2.7.3.3.4.2.2.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合 86
2.7.3.3.4.2.2.2 重要な副次評価項目 87
2.7.3.3.4.2.2.2.1 PRO による頭髪評価 87
2.7.3.3.4.2.2.2.2 SALT 関連の重要な副次評価項目 88
2.7.3.3.4.2.2.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価 90
2.7.3.3.4.3 日本人集団の結果の考察及び結論 91
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 92
2.7.3.4.1 推奨用法・用量 92
2.7.3.4.2 推奨用法・用量を裏付ける有効性の結果 92
2.7.3.4.2.1 有効性 92
2.7.3.4.2.2 曝露量－反応関係 93
2.7.3.4.2.3 安全性 93
2.7.3.4.2.4 日本人の推奨用法・用量を裏付けるデータ 93
2.7.3.4.3 推奨用法・用量の結論 94
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 95
2.7.3.5.1 有効性の持続時間 99

略号一覧

略　　号	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AA-IGA	Alopecia Areata Investigator Global Assessment：治験責任医師又は治験分担医師による円形脱毛症の総合評価
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
BMI	body mass index
$C_{av, ss}$	average drug concentration under steady state conditions during multiple dosing
CI	confidence interval：信頼区間
ClinRO	clinician-reported outcome：医療者評価アウトカム
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
eCOA	electronic clinical outcome assessment：電子臨床アウトカム評価
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HADS-A	Hospital Anxiety Depression Scale - Anxiety
HADS-D	Hospital Anxiety Depression Scale - Depression
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A：3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル CoA
IFNγ	interferon gamma：インターフェロンγ
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LOCF	last observation carried forward：最終観測値の代入
LSM	least squares mean value：最小二乗平均値
mFAS	modified full analysis set：修正された最大の解析対象集団
MI	multiple imputation：多重代入法
mLOCF	modified last observation carried forward：最終観測値の代入（修正版）
MMRM	mixed effects model with repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
NRI	nonresponder imputation
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
QD	once daily administration：1 日 1 回投与
QOL	quality of life：クオリティ・オブ・ライフ
RR	relative risk：相対的リスク
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SALT	Severity of Alopecia Tool
$SALT_{30}$	SALT スコアのベースラインからの 30%以上の改善
$SALT_{50}$	SALT スコアのベースラインからの 50%以上の改善
$SALT_{75}$	SALT スコアのベースラインからの 75%以上の改善
$SALT_{90}$	SALT スコアのベースラインからの 90%以上の改善
Skindex-16 AA	円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床開発プログラムの概観

円形脱毛症（alopecia areata：AA）に対するバリシチニブの有効性を、以下の試験の結果から評価した。第 2.7.3 項にはこれらの試験の結果を要約する。

- 第 II／III 相プラセボ対照 JAHO 試験
- 第 III 相プラセボ対照 JAIR 試験

バリシチニブの有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1. バリシチニブの有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	I4V-MC-JAHO		I4V-MC-JAIR
添付資料番号	第 5.3.5.1.1 項（第 II 相部分）及び第 5.3.5.1.2 項（第 III 相部分）		第 5.3.5.1.3 項
資料区分	評価資料		評価資料
試験の種類	国際共同第 II/III 相試験		国際共同第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験		多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
投与期間	最長 200 週間（二重盲検投与期間：36 週間、長期投与期間 [a]：68 週間、ブリッジング投与期間：96 週間）		
	I4V-MC-JAHO の第 II 相部分 [b]	I4V-MC-JAHO の第 III 相部分	I4V-MC-JAIR
主要目的	• 第 III 相部分のバリシチニブの用量を Week 12 での中間解析により決定する。 • 決定した第 III 相部分のバリシチニブの用量の適切性を Week 36 での解析により確認する。	Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証する。	
主要評価項目	Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合	Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合	
無作為化された被験者数	110 例（Week 36 IAS）、うち日本人 12 例	654 例（FAS）、日本人を含まない	546 例（FAS）、うち日本人 41 例
データカットオフ日 [c]	20■年■月 ■日	Week 36：20■年■月 ■日 Week 52：20■年■月 ■日	Week 36：20■年■月 ■日 Week 52：20■年■月 ■日
投与群(I4V-MC-JAHO の第 II 相部分は Week 36 IAS、I4V-MC-JAHO の第 III 相部分及び I4V-MC-JAIR は FAS)	• プラセボ：28 例（うち日本人 3 例） • バリシチニブ 1 mg：28 例（うち日本人 3 例） • バリシチニブ 2 mg：27 例（うち日本人 3 例） • バリシチニブ 4 mg：27 例（うち日本人 3 例）	• プラセボ：189 例 • バリシチニブ 2 mg：184 例 • バリシチニブ 4 mg：：281 例	• プラセボ：156 例（うち日本人 10 例） • バリシチニブ 2 mg：156 例（うち日本人 11 例） • バリシチニブ 4 mg：234 例（うち日本人 20 例）
割付比 [d]	プラセボ群：バリシチニブ 1 mg 群：2 mg 群：4 mg 群＝1：1：1：1	プラセボ群：バリシチニブ 2 mg 群：4 mg 群＝2：2：3	
実施地域	米国及び日本	米国、韓国、及びメキシコ	米国、日本、中国、台湾、韓国、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン、及びイスラエル
試験実施状況	継続中	継続中	継続中

Abbreviations: AA-IGA = Alopecia Areata Investigator Global Assessment; FAS = full analysis set; SALT = Severity of Alopecia Tool ; Week 36 IAS = Week 36 interim analysis set.

a Week 52 以降、JAHO 試験では、試験参加時にバリシチニブ 2 又は 4 mg に割り付けられ、Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者を対象とした無作為化治療中止デザインを含め、JAIR 試験では、試験参加時にバリシチニブ 2 又は 4 mg に割り付けられ、Week 52 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者を対象とした無作為化用量漸減デザインを含めた。

b Data from patients enrolled in the Phase 2 portion of Study JAHO were not included in the efficacy analyses of the Phase 3 portion of JAHO.

c Date on which all patients enrolled in the specified portion of Study JAHO or Study JAIR reached Week 36 or discontinued early.

d 二重盲検投与期間の開始時の割付比を示す。Week 36 以降の割付については第 2.7.6.2.1 項（JAHO 試験）及び第 2.7.6.3.1 項（JAIR 試験）を参照。

2.7.3.1.1.1 試験デザイン

本項では、本申請に含めた JAHO 試験（第 II／III 相プラセボ対照試験）及び JAIR 試験（第 III 相プラセボ対照試験）の試験デザインの特徴を要約する。試験デザインの概要は第 2.7.6 項に示す。

2.7.3.1.1.1.1 対象集団

JAHO 試験及び JAIR 試験の選択・除外基準は同一であった。以下に、両試験の主な選択・除外基準を示す。

2.7.3.1.1.1.1.1 主な選択基準

男性は 18 歳以上 60 歳以下、女性は 18 歳以上 70 歳以下で、重症（頭髪の 50%以上の脱毛）の円形脱毛症（alopecia areata： AA）を有する患者を組入れ対象とした。男性型脱毛症は年齢が上がるほど併発し、かつ女性より男性の方が男性型脱毛症の有病率が高いこと（Blume-Peytavi et al. 2011）から男性と女性では異なる上限年齢を設定した。その他の主な選択基準を以下に示す。選択基準の詳細は第 5.3.5.1.2 項 JAHO 試験治験実施計画書 Section 6.1 及び第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験治験実施計画書 Section 6.1 参照。

<u>患者の特性及び疾患背景因子</u>

以下のすべてにより定義される重症（SALT スコア 50～94）又は極めて重症（SALT スコア 95～100）の AA を有した患者。

- 6 ヵ月を超える AA の罹患期間を有し、スクリーニング期間（Visit 1）及び Week 0（Visit 2）の両時点で、SALT スコアが 50 以上*
- 過去 6 ヵ月間にわたって毛髪に自然再生が認められないこと**
- 現在の重症又は極めて重症の AA の症状が持続している期間が 8 年未満

*SALT スコア 50 以上は AA-IGA が 3 又は 4 に相当する。

**SALT スコアが 10 以上改善した場合を自然再生とみなした。

ただし、重症又は極めて重症の AA の症状が 8 年を超えて持続している患者は、過去 8 年間に自然な又は治療による頭皮の脱毛巣の毛髪再生が認められた場合、治験に組み入れることができることとした。

<u>AA 治療薬の使用</u>

治験期間中、以下に示す AA の治療を受けないことに同意した患者。

- 全身性の治療薬（例：メトトレキサート、シクロスポリン、コルチコステロイド、JAK 阻害剤、アプレミラスト、フマル酸ジメチル誘導体、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル、IFNγ、アザチオプリン）及び生物学的製剤（例：モノクローナル抗体）
- コルチコステロイドの局所注射
- 局所免疫療法などの外用療法（例：diphenylcyclopropenone）
- 紫外線などの光線療法
- 自己多血小板血漿の局部注射

- AA 治療を目的とした HMG-CoA 還元酵素阻害薬又は「スタチン」（例：シンバスタチン、シンバスタチンとエゼチミブの併用）
- 局所冷却療法

ただし、以下の患者では該当する薬剤の使用継続を許可した。

- 無作為割付前の 8 週間、一定用量で睫毛に対してビマトプロスト点眼薬を使用していた患者
- 以下の薬剤を 12 ヵ月間一定用量で使用しており、Week 36 まで一定用量での使用を継続することが予測された患者
  - フィナステリド又はその他の 5α 還元酵素阻害薬
  - ミノキシジルの経口薬又は外用薬

2.7.3.1.1.1.2 主な除外基準

AA 及び AA 治療薬に関連する主な除外基準を以下に示す。除外基準の詳細は第 5.3.5.1.2 項 JAHO 試験治験実施計画書 Section 6.2 及び第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験治験実施計画書 Section 6.2 参照。

- 主にびまん性の AA（脱毛が広範囲に拡がっていることによって特徴付けられる）を有した患者。
- 以下に示すような他の形態の脱毛症を有した患者
  - 男性型脱毛症（Hamilton-Norwood 分類でグレード 4 以上の男性型、又は女性型）
  - 抜毛症
  - 休止期脱毛症
  - 化学療法による脱毛
  - 本試験で AA の効果の評価を妨げると考えられる、以下に示すようなその他の併存疾患
    - 頭部白癬
    - 尋常性乾癬
    - エリテマトーデス
    - 第 2 期梅毒
- 以下に示すような AA 治療薬のウォッシュアウトが不十分であった患者
  - コルチコステロイド
  - JAK 阻害剤
  - モノクローナル抗体
  - 光線療法
  - 免疫抑制剤

2.7.3.1.1.1.2 用法・用量

<u>第 III 相試験で評価した用法・用量</u>

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、JAHO 試験第 II 相部分の中間解析結果に基づいて、バリシチニブの 2 用量（2 及び 4 mg、1 日 1 回投与）を選択した。重症の AA に適応を有する薬剤が存在しないことから、実薬対照ではなく、プラセボ対照とした。

JAHO 試験第 II 相部分での中間解析の概要

JAHO 試験第 II 相部分ではバリシチニブの 3 用量（1、2、及び 4 mg、1 日 1 回投与）を投与し、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で用いる最大 2 用量を選択するため及び決定した用量の適切性を確認するために、中間解析を 2 回行った。

	目的	時点
1 回目	第 III 相部分で用いる最大 2 用量の選択	すべての被験者が Week 12 を完了するか試験を早期中止した時点
2 回目	2 用量の適切性の確認	すべての被験者が Week 36 を完了した時点

JAHO 試験での用量選択のための中間解析（1 回目の中間解析）結果

JAHO 試験第 II 相部分では、すべての被験者が Week 12 を完了するか試験を早期中止した時点で中間解析を行い、第 III 相部分で用いる用量を選択した。用量選択した時点をディシジョンポイントとした。評価指標には、Week 12 に SALT スコアのベースラインからの 30%以上の改善（$SALT_{30}$）を達成した被験者の割合及び中間解析時点で Week 16 を完了していた被験者のうち、SALT スコアのベースラインからの 50%以上の改善（$SALT_{50}$）を達成した被験者の割合を用いた（第 2.7.6.2.2.3.1 項）。

バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群では、以下に示すとおり、バリシチニブ 1 mg 及びプラセボ群と比較して優れた有効性を示し、重篤な有害事象（SAE）及び新たな安全性所見は認められなかったことから、第 III 相部分でバリシチニブ 2 及び 4 mg、1 日 1 回投与を検討することとした。

評価指標	用量選択のための中間解析結果
Week 12 に $SALT_{30}$ を達成した被験者の割合	バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群は、バリシチニブ 1 mg 群及びプラセボ群と比較して高い値を示した（第 2.7.6.2.2.3.1 項、図 2.7.6.2.2-2）。
Week 16 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合	バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群は、バリシチニブ 1 mg 群及びプラセボ群と比較して高い値を示し、バリシチニブ 4 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（第 2.7.6.2.2.3.1 項、図 2.7.6.2.2-3）。

JAHO 試験 Week 36 での中間解析（2 回目の中間解析）結果

主要評価項目である、Week 36 に Alopecia Areata Investigator Global Assessment（AA-IGA）が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）（SALT スコア 20 以下と同等、第 2.7.3.1.2.1.2 項）を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（第 2.7.6.2.2.3.2.1 項）。また、いずれの主な副次評価項目でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して数値的な改善がみられ、いくつかの項目では統計学的に有意な改善を示した（第 2.7.6.2.2.3.2.2 項～第 2.7.6.2.2.3.2.6 項）。Week 36 での中間解析では新たな安全性所見は認められなかった（第 2.7.6.2.2.4 項）。

<u>腎機能障害を有する患者のための用法・用量</u>

バリシチニブの曝露量は腎機能の低下と共に増加する。腎機能障害の軽症及び中等症カテゴリー（それぞれ eGFR 60～<90 mL/分/1.73 m2 及び eGFR 30～<60 mL/分/1.73 m2 に該当）でのバリシチニブ曝露量の薬物動態シミュレーションに基づき、eGFR が 60 mL/分/1.73 m2 以上の被験者は用量調整の必要がない。用量 4 mg に無作為割付された eGFR が 60 mL/分/1.73 m2 未満の被験者は 2 mg、1 日 1 回投与の投与を受け、eGFR が 60 mL/分/1.73 m2 以上の被験者への 4 mg、1 日 1 回投与時の曝露量を超えないようにした。用量 2 mg 又は 1 mg に無作為割付された被験者は、腎機能に基づく用量調整を行わなかった。

2.7.3.1.1.1.3 使用可能な併用薬

JAHO 試験及び JAIR 試験のいずれでも、以下の薬剤の使用を許容した。

使用可能な併用薬	使用可能な投与経路
コルチコステロイド	頭皮、眉毛、及び睫毛以外への外用
	関節内注射又は軟組織内（滑液包、腱及び／又は靭帯）への注射 [a]
ステロイド	鼻腔内、点眼、又は吸入
カルシニューリン阻害薬	頭皮、眉毛、及び睫毛以外への外用
不活化ワクチン • 季節性ワクチン • 帯状疱疹の不活化ワクチン • すべての緊急ワクチン ➢ 狂犬病ワクチン ➢ 破傷風ワクチンなど	
点眼薬のビマトプロスト [b]	
フィナステリド又はその他の 5α 還元酵素阻害薬 [c]	
ミノキシジル [c]	経口又は外用
HMG-CoA 還元酵素阻害薬又は「スタチン」[d] • シンバスタチン • シンバスタチンとエゼチミブの併用	
糖尿病及び高血圧などの他の病状に対する併用治療	

[a]Week 36 までは最大 2 回までに制限し、Week 36 以降は許容した。
[b]睫毛に対する点眼薬のビマトプロストによる治療を無作為割付前の 8 週間、一定用量で使用している患者は使用継続を許可した。
[c]フィナステリド、その他の 5α 還元酵素阻害薬、又はミノキシジルの経口薬もしくは外用薬を 12 ヵ月間一定用量で使用しており、Week 36 まで一定用量での使用を継続することが予測される患者は、使用継続を許可した。
[d]高コレステロール血症の治療及び心血管疾患の予防を目的とした場合に許容した。

2.7.3.1.1.1.4 投与期間

<u>各試験の投与期間</u>

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、バリシチニブ 2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回経口投与した。各試験期間での投与期間を以下に示す。

- 二重盲検投与期間：36 週
- 長期投与期間：68 週

JAHO 試験第 II 相部分では、バリシチニブ 1、2 又は 4 mg、もしくはプラセボを 1 日 1 回経口投与した。各試験期間での投与期間を以下に示す。

- 二重盲検投与期間：36 週
- 長期投与期間：68 週

主要評価時点

他の JAK 阻害剤のデータより、概して JAK 阻害剤投与開始 24～36 週間後に頭髪の完全な再生又は完全に近い再生が認められることが示唆されている（Mackay-Wiggan et al. 2016; Jabbari et al. 2018）。これは AA の臨床試験実施に際した外部専門医との協議でも確認されており、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の主要評価時点を Week 36 とした。

最長投与期間

AA は慢性疾患であり、長期の有効性を評価することは重要である。このため、JAHO 試験及び JAIR 試験では長期投与期間とそれに続くブリッジング投与期間（96 週間）を設け、最長 200 週間の治験薬投与を可能とした。

本申請の有効性評価に含めるデータの投与期間

本申請の有効性評価には、すべての被験者が Week 36 までの治験薬投与を完了又は早期中止した時点で得られたデータを含めた。また、すべての被験者が Week 36 を完了した時点までに Week 52 の来院を完了した被験者（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)、第 2.7.3.1.3.6 項）629 例のデータを含めた。

長期投与時の有効性評価について、Week 52 の来院を完了したすべての被験者及び Week 52 の来院までに試験を中止した被験者（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)、第 2.7.3.1.3.6 項）855 例のデータを含めた。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

2.7.3.1.2.1 主要評価項目

AA に対するバリシチニブの有効性を評価した JAHO 試験及び JAIR 試験の主要評価項目は Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合であった。なお、JAHO 試験第 II 相部分の Week 36 中間解析では、AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）（SALT スコア 20 以下と同等、第 2.7.3.1.2.1.2 項）を達成した被験者の割合を主に評価した。

2.7.3.1.2.1.1 SALT

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、主要評価項目として「Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」を評価した。

SALT スコアは、National Alopecia Areata Foundation のワーキンググループが開発した、AA 患者で頭髪の脱毛範囲を評価するツールである（Olsen et al.2004）。頭皮全体を以下の 4 領域に分割して示す視覚的な補助ツールを用いて、SALT スコアを算出した。

- 頭頂部：40%

- 後頭部：24%
- 右側頭部：18%
- 左側頭部：18%

4 領域の脱毛割合を評価し、上記、各領域の割合を乗じた。この各領域で算出した 4 つの積の和が SALT スコアである。硬毛のみが SALT の評価対象であり、軟毛や細い産毛は SALT の評価プロセスでは考慮に入れない（Olsen et al.1999, 2004）。

SALT スコア 20 以下は頭皮の脱毛割合が 20%以下になること、又は頭皮で硬毛が生えている割合が 80%以上になることと同義であり、この評価項目は、頭皮の 50%以上で脱毛がみられる患者で臨床的に意味のある改善であるとして AA の患者及び臨床医師により決定された（Wyrwich et al. 2020a、Macey et al. 2021）。また、FDA も第 III 相試験の SALT スコア 20 以下を主要評価項目とすることに合意した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構（総合機構）との医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施し、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で主要評価項目を「Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した患者の割合」とすることは受け入れ可能との総合機構の見解を得た。なお、「AA-IGA（0 又は 1）の達成」は「SALT スコア 20 以下の達成」と同等である（第 2.7.3.1.2.1.2 項）。

2.7.3.1.2.1.2 AA-IGA

JAHO 試験第 II 相部分の Week 36 中間解析では、主要評価項目として「Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合」を評価した。

AA-IGA は、治験責任医師又は治験分担医師が電子臨床アウトカム評価（eCOA）に入力した SALT スコアから自動的に判定（小数第一位四捨五入）された。AA-IGA には以下の 5 つのカテゴリーがある。SALT の詳細は第 2.7.3.1.2.1.1 項を参照。

- 0 = 脱毛なし（SALT スコア 0）
- 1 = 軽症（SALT スコア 1～20）
- 2 = 中等症（SALT スコア 21～49）
- 3 = 重症（SALT スコア 50～94）
- 4 = 極めて重症（SALT スコア 95～100）

JAHO 試験及び JAIR 試験では、それぞれ治験実施計画書改訂版（[redacted]）及び治験実施計画書改訂版（[redacted]）で、主要評価項目及び重要な副次評価項目等で使用する AA-IGA を SALT スコアに変更した。これは、AA-IGA が SALT スコアから自動的に判定される指標であり、SALT スコアを 0 から 4 までにカテゴリー分けした指標であることから、FDA が SALT スコアを直接評価項目とすることを推奨したためであった。なお、変更に当たっては各評価項目内の AA の重症度が AA-IGA から SALT スコアへの変更で変化しないように設定した。なお、JAHO 試験第 II 相部分の Week 36 中間解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、変更前の評価項目である、AA-IGA を用いて評価した。

JAHO 試験及び JAIR 試験それぞれで、評価項目を AA-IGA から SALT スコアに変更した治験実施計画書改訂版の概要を以下に示す。

	治験実施計画書初版	AA-IGA を SALT スコアに変更した治験実施計画書改訂版	治験実施計画書最終版
JAHO 試験			
承認日	20■年■月 ■日	20■年■月 ■日（改訂版■）	20■年 ■月■日（改訂版■）
主要評価項目	Week 36 で AA-IGA が≧2 ポイント改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合	Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合	Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
重要な副次評価項目	Week 24 で AA-IGA が≧2 ポイント改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合	Week 16、Week 24 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合	Week 16、Week 24 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
JAIR 試験			
承認日	20■年 ■月 ■日	20■年■月■日（改訂版■）	20■年 ■月■日（改訂版■）
主要評価項目	Week 36 で AA-IGA が≧2 ポイント改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合	Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合	Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
重要な副次評価項目	Week 16、24 で AA-IGA が≧2 ポイント改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合	Week 16、Week 24 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合	Week 16、Week 24 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

2.7.3.1.2.2 重要な副次評価項目

2.7.3.1.2.2.1 SALT 関連の重要な副次評価項目

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では重要な副次評価項目として、主要評価項目の「SALT スコア 20 以下」よりも厳格な評価項目を含む、以下の SALT 関連の項目を評価した。SALT の詳細な定義は第 2.7.3.1.2.1.1 項を参照。

- Week 16 及び 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合
- Week 36 に SALT スコアのベースラインからの 90%以上の改善（$SALT_{90}$）を達成した被験者の割合
- Week 24 及び 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

SALT 関連の重要な副次評価項目には、主要評価測定時点（Week 36）よりも前の時点で「SALT スコア 20 以下」、「SALT スコア 10 以下」、及び「$SALT_{50}$」を達成した被験者割合の評価を含めており、これらにより Week 36 より前の治療効果の発現時期も検討が可能である。

2.7.3.1.2.2.2 PRO による頭髪評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、重要な副次評価項目として「ベースラインで患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合」を評価した。

Eli Lilly and Company は、被験者の頭皮の現在の症状範囲を評価するため、The Scalp Hair Assessment PRO™を新たに開発した。回答の選択肢は以下の 5 つのカテゴリーからなった。

スコア	頭皮の症状範囲	回答
0	脱毛なし	私の頭皮の 0%に脱毛がみられ、頭髪が十分に生えている
1	ごく一部	私の頭皮の 1%～20%に脱毛がみられる
2	中程度の範囲	私の頭皮の 21%～49%に脱毛がみられる
3	広範囲	私の頭皮の 50%～94%に脱毛がみられる
4	ほぼ全体又は全体	私の頭皮の 95%～100%に脱毛がみられる

The Scalp Hair Assessment PRO™は頭髪脱毛に対し適切に解釈及び使用可能で、臨床的に意味がある評価尺度であることが示されている（Wyrwich et al. 2020b、Macey et al. 2021）。

重要な副次評価項目として、ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合を評価した。PRO による頭髪評価スコアが 0 又は 1 とは、臨床的に意味のある改善である、頭髪の脱毛なし又は脱毛がみられる範囲が限定的に相当する。

2.7.3.1.2.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、重要な副次評価項目として以下の 2 つを評価した。

- ベースラインで医療者評価アウトカム（clinician-reported outcome：ClinRO）による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

Eli Lilly and Company は、以下の 2 つの、AA の重要な徴候を評価する新規の ClinRO 指標を開発した。

- ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™：ClinRO による眉毛脱毛の評価
- ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™：ClinRO による睫毛脱毛の評価

これらの ClinRO 評価指標ではそれぞれ以下の 4 段階で回答する尺度を用いた。

スコア	ClinRO による眉毛脱毛の評価	ClinRO による睫毛脱毛の評価
0	左右の眉毛が完全に生えており、脱毛がない	左右の眼瞼に沿って睫毛が完全に生えている
1	眉毛の生え方に微小な間隙あり、かつ眉毛の分布が均一	眼瞼上で睫毛の生え方に微小な間隙あり、かつ眼瞼上の睫毛の分布が均一
2	眉毛の生え方に大きな間隙あり、又は眉毛の分布が不均一	眼瞼上で睫毛の生え方に大きな間隙あり、又は眼瞼上の睫毛の分布が不均一
3	眉毛がない	睫毛がない

ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™及び ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™は眉毛及び睫毛の脱毛に対し適切に解釈及び使用可能で、臨床的に意味がある評価尺度として知られている（Wyrwich et al. 2020c、Macey et al. 2021）。

重要な副次評価項目として、ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合を評価した。ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 0 又は 1 とは、臨床的に意味のある改善である、眉毛又は睫毛の脱毛なし、又は眉毛又は睫毛の生え方に微小な間隙ありに相当する。

2.7.3.1.2.3 その他の有効性評価項目

AA の疾患の負担は大きく、中でも患者の QOL 及び自尊心に対する影響は深刻なものであることが多い（Gilhar et al. 2012）。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、既述の評価項目に加えて、ヘルスアウトカムやクオリティ・オブ・ライフ（quality of life：QOL）の観点から、以下の指標を評価した。

2.7.3.1.2.3.1 円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、その他の副次評価項目として「Week 24、Week 36 での Skindex-16 AA（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの平均変化量」を評価した。

Skindex-16 は、皮膚疾患を有する患者の健康関連 QOL を評価するために用いられている。Skindex-16 の項目の文章を、成人 AA 患者に適用できるよう改変した（Skindex-16 AA）。Skindex-16 AA は、症状（4 項目）、感情（7 項目）及び機能（5 項目）の 3 領域に分類された 16 の項目で構成され、被験者は各項目に 0 = 全く悩まされないから 6 = 常に悩まされるの 7 段階で回答した。各項目の回答を集計し、0（影響なし）～100（常に影響がある）のスケールに変換した。このスケールでは数が大きいほど QOL に対する影響が大きいことを表している（Reid et al. 2012）。

Skindex-16 AA（症状、感情、機能）スコアの評価項目により被験者の QOL を評価することができる。

2.7.3.1.2.3.2 Hospital Anxiety Depression Scale

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、その他の副次評価項目として「Week 24、Week 36 での HADS-A（Hospital Anxiety Depression Scale - Anxiety）及び HADS-D（Hospital Anxiety Depression Scale - Depression）総スコアのベースラインからの平均変化量」を評価した。

Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）は、14 項目の自己評価スケールであり、被験者が前週全体で経験した不安（7 項目）と抑うつ（7 項目）のレベルを判定する。HADS では、各項目に対して 4 ポイントの Likert スケール（0～3）を利用し、12 歳から 65 歳までが対象である（Zigmond and Snaith 1983;White et al. 1999）。各領域（不安及び抑うつ）の総スコア範囲は 0～21 であり、総スコアが高いほど不安又は抑うつが大きいことを示す（Zigmond and Snaith 1983; Snaith 2003）。HADS-A 総スコア又は HADS-D 総スコアが 8 以上のとき、被験者は不安又は抑うつを経験していることを示す（Bjelland et al. 2002）。

AA 患者での精神疾患の生涯有病率は 66%～74%であり、うつ病（抑うつ）の生涯有病率は 39%、全般性不安障害の生涯有病率は 39%～62%である（Colón et al. 1991、Villasante Fricke and Miteva 2015）。

HADS-A 及び HADS-D 総スコアにより被験者の不安及び抑うつの症状を評価することができる。

2.7.3.1.2.3.3 PRO による眉毛脱毛の評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、その他の副次評価項目として「ベースラインで PRO による眉毛評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による眉毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合」を評価した。

Eli Lilly and Company は、AA の重要な徴候及び重要な症状を測定する、眉毛の PRO 評価指標を開発した。この PRO 評価指標ではそれぞれ、0 =私の左右の眉毛が完全に生えているから、3 = 私の眉毛がない／ほとんどないの 4 段階で回答する尺度を用いた（Wyrwich et al. 2020c）。

2.7.3.1.2.3.4 PRO による睫毛脱毛の評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、その他の副次評価項目として「ベースラインで PRO による睫毛評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による睫毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合」を評価した。

Eli Lilly and Company は、AA の重要な徴候及び重要な症状を測定する、睫毛の PRO 評価指標を開発した。この PRO 評価指標ではそれぞれ、0 = 私の左右の眼瞼に睫毛が完全に生えているから、3 = 私の睫毛がない／ほとんどないの 4 段階で回答する尺度を用いた（Wyrwich et al. 2020c）。

2.7.3.1.3 有効性評価項目の解析

2.7.3.1.3.1 統計の全般的考察

JAHO 試験（第 2.7.6.2.1 項）及び JAIR 試験（第 2.7.6.3.1 項）の個別試験での解析方法は同一であり、これらの個別試験の解析方法及び Pooled Week 36 Efficacy Population（第 2.7.3.1.3.6 項）を対象とした併合解析の解析方法は同様であった。

特に指定しない限り、治療効果に関するすべての検定は両側有意水準 5%で実施した。

<u>二値変数の解析方法</u>

二値変数の主要解析には、以下をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。

- 地域
- ベースラインでの症状の持続期間：4 年未満と 4 年以上
- ベースライン値
- 投与群

潜在的な sparse response data に対応するために Firth 補正を用いた。主要な統計的推定には、ロジスティック回帰モデルによるオッズ比の p 値及び 95%信頼区間（CI）を用いた。Firth 補正が依然として準分離の場合には、Fisher の直接確率計算を用いることとした。また、割合（%）の差及び連続性を補正しない Newcombe-Wilson 法を用いた割合（%）の差の CI を示した。

加えて、相対的リスク（RR）及び正規近似法を用いた CI を示した。欠測値は、主に NRI を用いて補完した。

なお、併合解析では、試験もモデルに含めた。試験及び地域を含めることによりモデルが収束しない場合、モデルには地域のみを含めた。

連続変数の解析方法

連続変数の解析には、以下をモデルに含めた共分散分析（ANCOVA）を用いた。

- 地域
- ベースラインでの症状の持続期間：4 年未満と 4 年以上
- ベースライン値
- 投与群

投与群間の統計学的比較には LSM の Type III 検定を用いた。また、以下を示した。

- LSM 値の差
- 標準誤差
- p 値
- 95% CI

欠測値は、主に mLOCF を用いて、最も直近の非欠測ベースライン後評価で補完した。LOCF との違いは、欠測値の置き換えのために中間事象後のデータを繰り越ししないことである。

なお、併合解析では、試験もモデルに含めた。試験及び地域を含めることによりモデルが収束しない場合、モデルには地域のみを含めた。

経時的な有効性の連続変数の解析方法

経時的な有効性の連続変数の解析には、以下をモデルに含めた制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いた。

- 離散型の固定効果
  - 地域
  - ベースラインでの症状の持続期間：4 年未満と 4 年以上
  - 投与群
  - 来院
  - 投与群－来院の交互作用
- 連続型の固定効果
  - ベースライン値／ベースライン値－来院の交互作用

被験者間及び被験者内の誤差をモデル化するために非構造化された共分散構造を用いた。統計学的比較には LSM の Type III 検定を用い、LSM の差、標準誤差、p 値、95%CI を示した。また、ログランク検定を用いて、生存時間解析を実施し、解析を行った。

COVID-19 パンデミックの影響及びその評価

COVID-19 パンデミック期間中、スクリーニング及びベースラインの来院以外で可能な場合は電話又はビデオ会議による遠隔での来院によりデータ及び文書を収集した。これらの遠隔来院で

収集されたデータは Primary censoring rule では打ち切りとみなし、Secondary censoring rule ではこれらの遠隔来院で収集されたデータは打ち切りとみなされなかった（第 2.7.3.1.3.4 項）。この censoring rule の違いが有効性解析結果に及ぼす影響を感度分析で評価した。詳細は第 2.7.3.1.3.5 項参照。

2.7.3.1.3.2 有効性解析対象集団

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験での有効性解析対象集団の定義を以下に示す。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験での主要評価項目、重要な副次評価項目、及びその他の副次評価項目の解析は FAS を対象として実施した。mFAS 及び PPS は感度分析で用いた（第 2.7.3.1.3.5 項）。いずれの対象集団でも、ベースライン（Visit 2）に無作為割付された治験薬投与に基づいて解析した。

有効性解析対象集団	定義
最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）	以下の被験者を FAS に含めた。 • JAHO 試験第 III 相部分に組み入れられ、Stage 1 及び Stage 2 の両方で、バリシチニブ 4 mg 投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群又はプラセボ投与群に無作為割付されたすべての被験者 • JAIR 試験で無作為割付されたすべての被験者
修正された最大の解析対象集団（Modified Full Analysis Set：mFAS）	以下の被験者を mFAS に含めた。 • JAHO 試験第 III 相部分に組み入れられ、Stage 1 及び Stage 2 の両方で、バリシチニブ 4 mg 投与群、バリシチニブ 2 mg 投与群又はプラセボ投与群に無作為割付され、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者 • JAIR 試験で無作為割付され、治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者 ただし、Week 36 に確認された女性型脱毛症を有する被験者及びびまん性の男性型脱毛症（グレード 4 以上）を有する男性被験者（Norwood 1975）は除外した。
治験実施計画書に適合した対象集団（Per-Protocol Set：PPS）	以下に該当しないすべての mFAS を PPS に含めた。 • 服薬不遵守 • PPS から除外されるような治験実施計画書からの重大な逸脱 • 当該被験者の属する実施医療機関に規制当局への報告を要するような重大な GCP 違反 PPS からの除外に至った部分集団を含め、治験実施計画書からの重大な逸脱は、主要評価項目のデータベース固定の前に、治験チームの盲検性を維持したままで判定した。

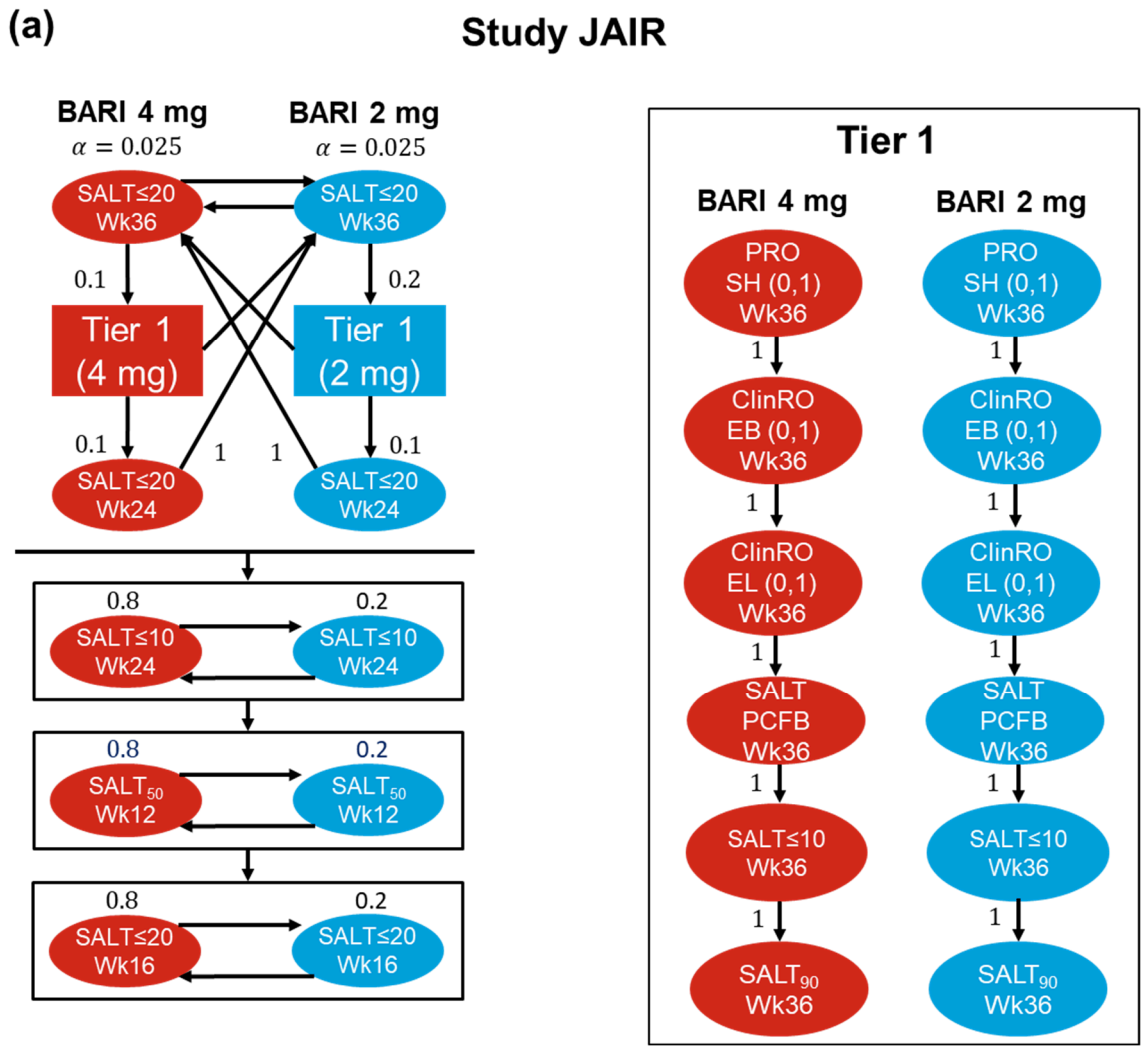
2.7.3.1.3.3 多重性の調整

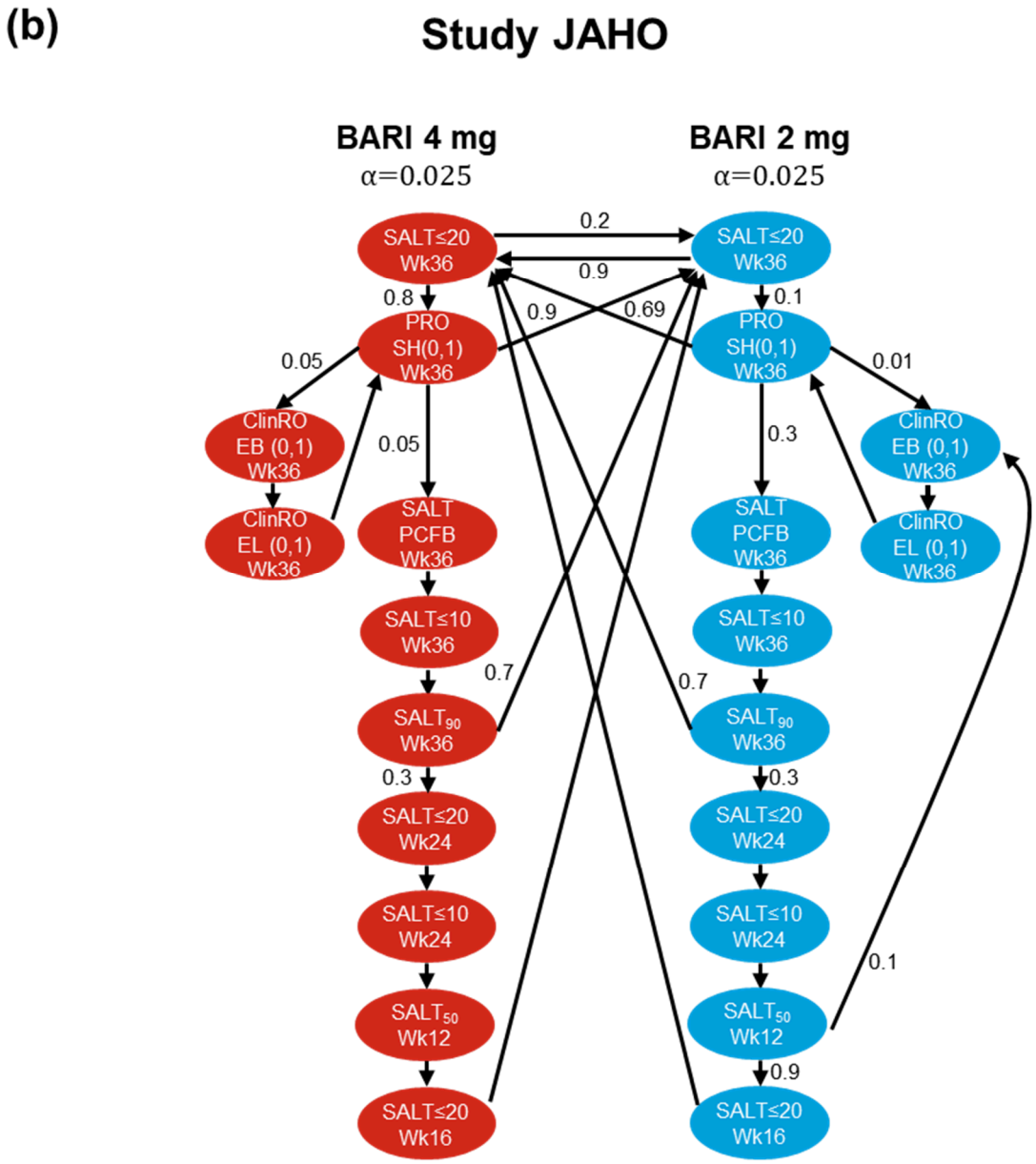
JAHO 試験及び JAIR 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目では、グラフィカルアプローチ（Bretz et al. 2011）を用いて多重性を調整した解析を行った。その他の有効性評価項目では、多重性を調整しなかった。

グラフィカルアプローチでは、各試験で両側有意水準 5%として全体的な第 1 種の過誤確率をコントロールした。いずれの試験でも、バリシチニブの 2 用量群で有意水準を分割した。グラフィカルアプローチでは、各仮説検定に対して調整した有意水準を算出した。

JAIR 試験では、統計解析計画書第 [redacted] 版で、JAIR 試験の Week 36 での中間解析のためのデータベースロック後の非盲検化前に、グラフィカルアプローチによる多重性の調整方法を最終化した。JAHO 試験では、JAIR 試験のデータベースロック後、JAHO 試験の統計解析計画書第 [redacted] 版で、JAHO 試験第 III 相部分の Week 36 での中間解析のためのデータベースロックに先行してグラフ

ィカルアプローチによる多重性の調整方法を最終化した。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験のグラフィカルアプローチの詳細を図 2.7.3.1-1 に示す。





Abbreviations: BARI = baricitinib; ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; PCFB = percent change from baseline; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50%/90% improvement from baseline in SALT score; SH = scalp hair; Wk = Week.
Note: For Study JAIR, the right panel shows the key secondary endpoints that were tested at Week 36. In the left panel, these endpoints were grouped together and labelled as Tier 1 for ease of presentation.

図 2.7.3.1-1. グラフィカルアプローチによる多重性の調整（(a)：JAIR 試験、(b)： JAHO 試験第 III 相部分）

2.7.3.1.3.4 中止例及び欠測値の取り扱い

Censoring Rule

各試験では、Censoring Rule 適用後に欠測値を補完した。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では事前に規定した以下の 2 種類の Censoring Rule を用いて有効性を解析した。

Censoring Rule	打ち切り理由	対象集団
primary censoring rule	• 治験薬の永続的な投与中止の後に得られたデータ • COVID-19 パンデミック期間中の遠隔来院 [a] で得られたデータ	JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の Week 52 までの、定義されたすべての有効性解析対象集団
secondary censoring rule	治験薬の永続的な投与中止の後に得られたデータ	FAS

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; FAS = full analysis set.
[a] 詳細は第 2.7.3.1.3.5 項参照。

欠測値の補完方法

JAHO 試験及び JAIR 試験では、以下の事象に対して欠測値を補完することを Protocol で規定した（第 5.3.5.1.2 項 JAHO 試験統計解析計画書第 [redacted] 版 Section 6.4.及び第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験統計解析計画書第 [redacted] 版 Section 6.4.）。

- いずれかの Censoring Rule の適用
- 試験中止
- 来院の欠測
- 追跡不能

主要な解析では、Censoring Rule の適用後、表 2.7.3.1-2 に示す方法を用いて欠測値を補完した。

表 2.7.3.1-2. JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の主要な解析で用いた欠測値の補完方法

Endpoint	Imputation Method Used	Details
二値変数	nonresponder imputation (NRI)	欠測値は無効例とみなした。 NRI は二値変数の主要な補完方法として用いた。
連続変数	modified last observation carried forward(mLOCF)	欠測値を、最も直近の非欠測ベースライン後評価で補完した。治療効果は、欠測値の原因となった事象の直前と同様のままであると仮定した。 mLOCF は連続変数の主要な補完方法として用いた。

2.7.3.1.3.5 感度分析

様々な欠測値の補完方法及び解析対象集団を用いた感度分析により、有効性の結果が欠測値の主要な取り扱い方法及び解析対象集団に対して不変であることを確認した。感度分析では、ハイブリッド補完法又は tipping point 解析（主要評価項目を対象）を用いて欠測値を補完した（表 2.7.3.1-3）。また、mFAS 及び PPS の集団を対象として感度分析を実施した。加えて、Secondary censoring rule を適用して実施した。

COVID-19 パンデミックの影響による欠測値の扱い及びその評価

COVID-19 パンデミック期間中、公衆衛生上の安全性の観点から、及び JAHO 試験及び JAIR 試験の被験者の治験参加を維持するため、FDA ガイダンス（FDA 2020）及び EMA ガイダンス（EMA 2021）に従って、スクリーニング及びベースラインの来院以外で可能な場合はビデオ会議による遠隔来院で、遠隔でのデータ収集が技術的に可能な以下のデータ及び文書を遠隔来院で収集した。

- SALT
- PRO による頭髪評価
- ClinRO による眉毛脱毛及び睫毛脱毛の評価

遠隔来院が電話であった場合は、PRO による頭髪評価のデータのみを収集した。これらの遠隔来院で収集されたデータは欠測値と判断され、Primary censoring rule では打ち切りとみなされた。一方、Secondary censoring rule ではこれらの遠隔来院で収集されたデータは打ち切りとはみなされなかった（第 2.7.3.1.3.4 項）。Secondary censoring rule は感度分析で、遠隔来院の欠測値の補完方法の違いによって主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果が変わらないことを確認するために用いた。

加えて、COVID-19 パンデミックの影響による欠測値が主要評価項目及び重要な副次評価項目に及ぼす影響を検討するために、ハイブリッド補完法（表 2.7.3.1-3）を用いた感度分析を実施した。欠測値には以下のデータを含めた。

- 遠隔来院で収集されたが「欠測」とみなされたデータ
- COVID-19 パンデミックの影響により以下の理由で収集されなかったデータ
  - 遠隔来院で収集されなかった、有効性評価のデータ
  - COVID-19 パンデミックによる来院自体の欠測

表 2.7.3.1-3. JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の感度分析で用いた欠測値の補完方法

Endpoint	Imputation Method Used	Details
二値変数	ハイブリッド補完法（Multiple Imputation [MI]及び NRI）	本ハイブリッド補完法は NRI に対する感度分析として実施した。 COVID-19 パンデミック[a]の影響による欠測値を MI によって置き換え、COVID-19 パンデミックの影響によらないその他の欠測値を NRI で補完した。 治療効果は以下の 2 通りが考えられる。 • COVID-19 パンデミックに関連する中間事象がなかった被験者では、治療効果は同等となる • COVID-19 パンデミックに関連しない中間事象があった被験者では、治療効果は消失する
連続変数	ハイブリッド補完法（MI 及び mLOCF）	本ハイブリッド補完法は mLOCF に対する感度分析として実施した。 COVID-19 パンデミック[a]の影響による欠測値を MI によって置き換え、COVID-19 パンデミックの影響によらないその他の欠測値を mLOCF で補完した。 治療効果は以下の 2 通りが考えられる。 • COVID-19 パンデミックに関連する中間事象がなかった被験者では、治療効果は同等となる • COVID-19 パンデミックに関連しない中間事象があった被験者では、中間事象の直前と同様のままとなる
主要評価項目	tipping point 解析	本解析方法は主要評価項目の感度分析で用いた。 中間事象の発現後に欠測値に設定されるデータを設定した。バリシチニブ群に無作為割付された被験者のすべての欠測値は、可能な限り最悪の結果（Extreme Case）を用いて補完し、プラセボ群に無作為割付された被験者のすべての欠測値は最良の結果を用いて補完した。

Abbreviation: COVID-19 = coronavirus disease 2019.
[a] Trial mitigation procedures allowed for virtual visits during the COVID-19 pandemic.

2.7.3.1.3.6 併合解析

<u>併合解析の対象集団</u>

有効性併合解析の対象集団として、Pooled Week 36 Efficacy Population 及び Pooled Week 52 Efficacy Population を事前に規定した。各 population の定義及び各 population を対象に行った解析を以下に示す。

有効性解析対象集団	定義	対象とした解析
Pooled Week 36 Efficacy Population	JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、無作為化されたすべての被験者	• 主要評価項目及び重要な副次評価項目 • 被験者の内訳、人口統計学的データ、ベースラインの疾患特性、及び AA に対する前治療及び併用療法 • 部分集団解析
Pooled Week 52 Efficacy Population	<Week 36 data cut-off> • JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、Week 0 でバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為化された被験者のうち、以下のいずれかを満たした被験者 主要評価時点（すべての被験者が Week 36 を完了した時点）のデータカットオフ日までに Week 52 の来院を完了した被験者 • 初回の治験薬投与から主要評価時点（すべての被験者が Week 36 を完了した時点）のデータカットオフ日までに 52 週間が経過しており、かつ Week 52 の来院までに試験を中止した被験者 <Week 52 data cut-off> JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、Week 0 でバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為化された被験者のうち、以下のいずれかを満たした被験者 • Week 52 の来院を完了した被験者 • Week 52 の来院までに試験を中止した被験者	• 有効性の持続 • 以下の部分集団解析 o ベースラインでの SALT スコア（50～94、95 以上） o ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間（4 年未満、4 年以上）

<u>併合解析の妥当性</u>

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合は、これらの試験デザインが以下の点で同一であることに基づく。

- 治験薬投与期間
- 評価項目
- 選択・除外基準
- 投与量
- 治療への割付

よりサイズの大きい混合集団に基づき、ベネフィットーリスクを総合的に評価するために、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合データを対象に部分集団解析を実施した。

JAHO 試験第 II 相部分はバリシチニブ 1 mg も検討したため、有効性の併合解析に含めなかった。

各対象集団での解析方法

Pooled Week 36 Efficacy Population を対象とした解析で用いた解析方法

Pooled Week 36 Efficacy Population を対象とした解析で用いた解析方法は第 2.7.3.1.3.1 項参照。有効性の併合解析では多重性の調整は実施しなかった。

Pooled Week 36 Efficacy Population を対象とした部分集団解析での解析方法の詳細は第 2.7.3.1.3.7 項参照。

Pooled Week 52 Efficacy Population を対象とした解析で用いた解析方法

Pooled Week 52 Efficacy Population はバリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の有効性の持続を評価するために規定した。Pooled Week 52 Efficacy Population を対象とした解析では、正式な統計学的検定は実施せず、投与群ごとに「Week 52 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」の記述統計量の要約を示した。二値変数の欠測値は NRI を、連続変数の欠測値は mLOCF を用いて補完した。解析方法の詳細は、Week 36 data cut-off については併合解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.1 項）Week 52 data cut-off については併合解析計画書第 [redacted] 版（第 5.3.5.3.1 項）を参照。

2.7.3.1.3.7 部分集団解析

治験薬服用時の結果に対するベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性の影響を評価するために、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の結果を併合した Pooled Week 36 Efficacy Population を対象として、「Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」の評価項目で部分集団解析を実施した。

以下のカテゴリーの部分集団で解析を行った。

- ベースラインでの人口統計学的特性
  - 地域（北米、アジア、その他）
  - 性別（女性、男性）
  - 年齢
    - 年齢（40 歳未満、40 歳以上）
    - 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
  - 人種（アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民又は太平洋諸島住民、白人、複合人種）
  - 体重（60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）
  - BMI（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）
  - スクリーニング期間の腎機能障害（あり［eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満］、なし［eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上］）
- ベースラインでの疾患特性
  - ベースラインでの SALT スコア（重症、極めて重症）
  - ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間（4 年未満、4 年以上）

部分集団解析では、primary censoring rule を適用し、NRI で欠測値を補完した。以下をモデルに含めたロジスティック回帰分析を用いた。

- 試験
- 地域
- ベースラインでの症状の持続期間（4 年未満と 4 年以上）
- ベースライン値
- 投与群
- 部分集団
- 投与群-部分集団の交互作用

ただし、ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団では、「ベースラインでの症状の持続期間（4 年未満と 4 年以上）」をモデルに含めなかった。

投与群 - 部分集団の交互作用を、有意水準 10%として検定を行った。投与群 - 部分集団の p 値が 0.1 未満の場合には交互作用をより分析するための検討を実施した。事前に規定した部分集団のうち、被験者数が全体集団の 10%未満の部分集団では、投与群ごとに記述統計量の要約のみを示し、投与群間の比較は行わなかった。

2.7.3.1.3.8 長期投与時の有効性の解析

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合解析で、Pooled Week 52 Efficacy Population（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）を対象として有効性の持続を評価した。Pooled Week 52 Efficacy Population（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）を対象とした解析で用いた解析方法の詳細は第 2.7.3.1.3.6 項参照。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では JAHO 試験の第 III 相部分及び第 II 相部分、及び JAIR 試験の有効性の結果を要約する。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の主要な結果は第 2.7.3.3 項に記載し、試験間で比較した。その他の有効性の結果は第 2.7.6 項に示した。

2.7.3.2.1 JAHO 試験（第 II／III 相プラセボ対照試験）

本項では JAHO 試験の第 III 相部分及び第 II 相部分の全体集団での有効性の結果を示す。

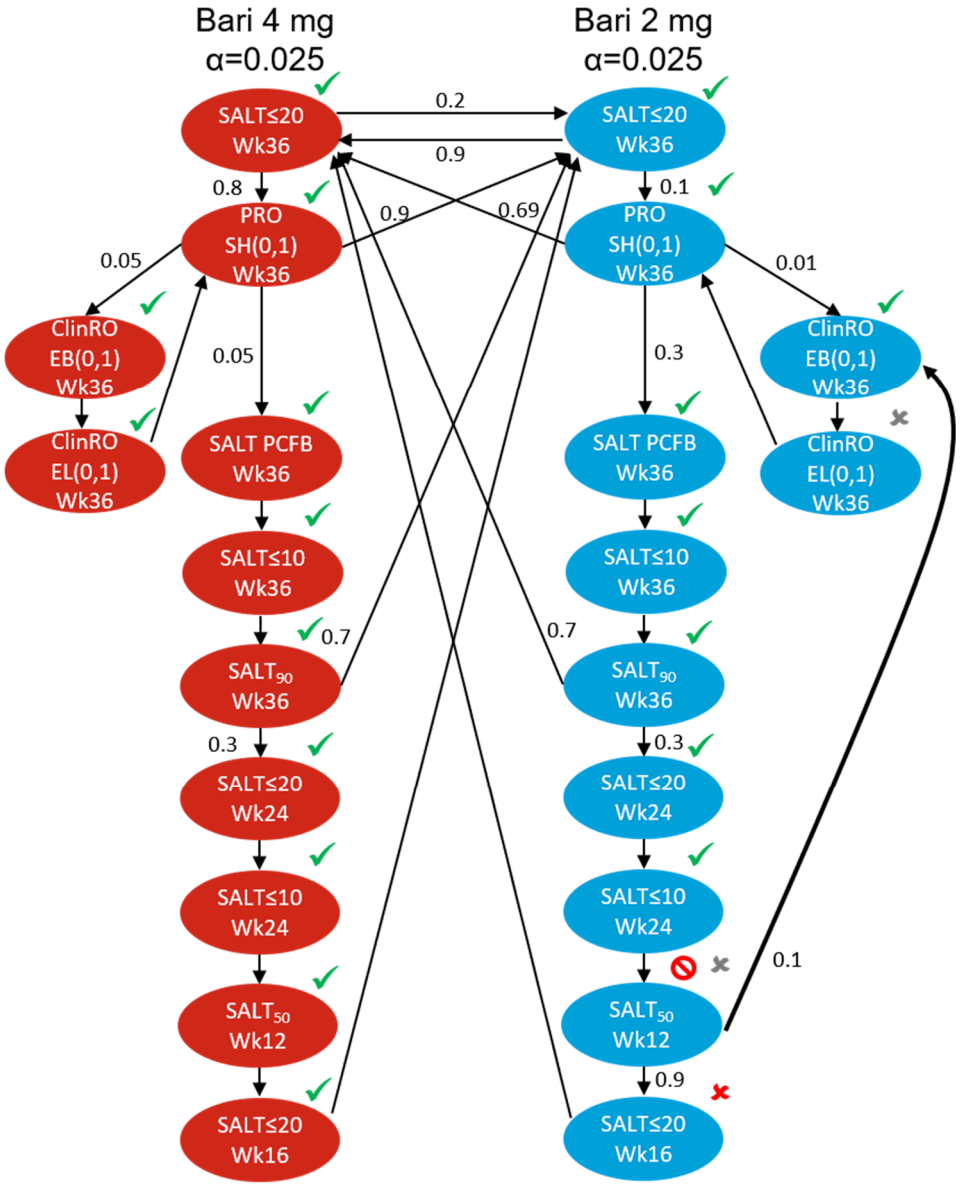
JAHO 試験の試験方法及び有効性以外の結果はそれぞれ以下に示した。

項目	第 III 相部分	第 II 相部分
試験方法	第 2.7.6.2.1 項	
被験者の内訳	第 2.7.6.2.3.1 項	第 2.7.6.2.2.1 項
ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性	第 2.7.6.2.3.2 項	第 2.7.6.2.2.2 項

2.7.3.2.1.1 第 III 相部分

<u>グラフィカルアプローチにより多重性を調整した有効性結果</u>

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整して解析した主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を以下に示す（図 2.7.3.2-1）。また、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約を表 2.7.3.2-1 に示す。なお、本項に示す結果は FAS を解析対象集団とし、Primary Censoring Rule を用いた結果である。



Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; PCFB = percent change from baseline; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; Wk = week.

✓ Achieved statistical significance after adjustment for multiplicity

⊘ Did not achieve statistical significance after adjustment for multiplicity, and stopped graphical testing scheme

× p≤0.05, without adjustment for multiplicity

× Not statistically significant, p>0.05.

図 2.7.3.2-1. グラフィカルアプローチにより多重性を調整した有効性結果（JAHO 試験）

主要評価項目

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整した結果、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して高く、統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.2-1）。

重要な副次評価項目

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整した結果、バリシチニブ 4 mg 群では、すべての重要な副次評価項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。バリシチニブ 2 mg 群では、重要な副次評価項目 10 項目のうち 7 項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合の項目で、バリシチニブ 2 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められなかった。よって、以降のバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の評価項目では、グラフィカルアプローチによる検定は行わなかった。

多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合、バリシチニブ 2 mg 群では以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.2-1）。

- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

表 2.7.3.2-1.主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（FAS）（JAHO 試験第 III 相部分）

	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281
Primary Endpoint			
Proportion of patients achieving SALT ≤20 at W36, n (%) (95% CI)	10 (5.3) (2.9, 9.5)	40 **(21.7)***** (16.4, 28.2)	99 **(35.2)***** (29.9, 41.0)
Key Secondary Endpoints			
SALT			
Proportion of patients achieving SALT ≤20 at			
W24, n (%)	9 (4.8)	21 **(11.4)***	75 **(26.7)*****
(95% CI)	(2.5, 8.8)	(7.6, 16.8)	(21.9, 32.2)
W16, n (%)	8 (4.2)	12 (6.5)	52 **(18.5)*****
(95% CI)	(2.2, 8.1)	(3.8, 11.1)	(14.4, 23.5)
Proportion of patients achieving an absolute SALT ≤10 at			
W36, n (%)	7 (3.7)	23 **(12.5)****	73 **(26.0)*****
(95% CI)	(1.8, 7.4)	(8.5, 18.1)	(21.2, 31.4)
W24, n (%)	5 (2.6)	14 **(7.6)***	51 **(18.1)*****
(95% CI)	(1.1, 6.0)	(4.6, 12.4)	(14.1, 23.1)
Percent change from baseline in SALT score at W36	-8.13	**-31.23*****	**-45.79*****
(SE)	(3.100)	(3.157)	(2.663)
Proportion of patients achieving $SALT_{90}$ at W36, n (%)	6 (3.2)	21 **(11.4)****	63 **(22.4)*****
(95% CI)	(1.5, 6.8)	(7.6, 16.8)	(17.9, 27.6)
Proportion of patients achieving $SALT_{50}$ at W12, n (%)	9 (4.8)	18 (9.8)*	61 **(21.7)*****
(95% CI)	(2.5, 8.8)	(6.3, 14.9)	(17.3, 26.9)
PRO for Scalp Hair Assessment			
Proportion of patients with PRO for Scalp Hair Assessment score of 0 or 1 at W36, n/N2 (%)[a, b]	9/181 (5.0)	28/175 **(16.0)*****	91/275 **(33.1)*****
(95% CI)	(2.6, 9.2)	(11.3, 22.2)	(27.8, 38.9)
ClinRO Measures for EB and EL Hair Loss			
Proportion of patients achieving ClinRO Measure for EB Hair Loss 0 or 1 at W36, n/N2 (%)[a, c]	4/124 (3.2)	26/136 **(19.1)*****	59/188 **(31.4)*****
(95% CI)	(1.3, 8.0)	(13.4, 26.5)	(25.2, 38.3)
Proportion of patients achieving ClinRO Measure for EL Hair Loss 0 or 1 at W36, n/N2 (%)[a, c]	3/96 (3.1)	15/111 (13.5)*	56/167 **(33.5)*****
(95% CI)	(1.1, 8.8)	(8.4, 21.1)	(26.8, 41.0)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of eligible patients for categorical assessment; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; SE = standard error; W = Week.

[a] Patients also achieved at least a 2-point improvement from baseline.

[b] Only assessed in patients with a score ≥3 at baseline.

[c] Only assessed in patients with a score ≥2 at baseline.

*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity. Other results designated with asterisks had p≤0.05 but were not significant after adjustment for multiplicity.

Sources: [redacted]

その他の有効性の解析結果

円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）

バリシチニブ 4 mg 群は、Skindex-16 AA のうち、感情及び機能スコアの Week 36 でのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。バリシチニブ 2 mg 群は Week 36 で、Skindex-16 AA の症状及び感情スコアの Week 36 でのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-2、第 2.7.6.2.3.3.3.14 項）。

表 2.7.3.2-2. Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 AA（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS、Skindex-16 AA スコアのベースライン値が得られた被験者）（JAHO 試験第 III 相部分）

	PBO N=119	BARI 2 mg N=108	BARI 4 mg N=171
Emotions			
Baseline mean	67.29	66.40	66.07
LSM change from baseline (SE)	-11.96 (2.38)	-23.46 (2.48)	-22.97 (1.99)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-11.50 (-17.71, -5.30)	-11.01 (-16.57, -5.45)
p-value vs placebo[a]	NA	<0.001	<0.001
Functioning			
Baseline mean	48.18	49.10	53.98
LSM change from baseline (SE)	-10.12 (2.25)	-15.19 (2.34)	-17.16 (1.87)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-5.07 (-10.94, 0.80)	-7.04 (-12.31, -1.77)
p-value vs placebo[a]	NA	0.090	0.009
Symptoms			
Baseline mean	20.80	19.64	18.42
LSM change from baseline (SE)	0.02 (1.67)	-4.74 (1.74)	-2.73 (1.39)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-4.76 (-9.13, -0.40)	-2.75 (-6.67, 1.17)
p-Value vs placebo[a]	NA	0.033	0.168

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LSM = least squares means; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error.
a p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.
Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.
Source: [redacted]

Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）

JAHO 試験第 III 相部分開始時に、被験者のうち 20%が精神疾患を有していた。また、11%の被験者が不安に関連する疾患（不安、全般性不安障害、不安障害、又は社交不安障害の基本語を含む）を、9%の被験者が抑うつに関連する疾患（うつ病又は大うつ病の基本語を含む）を有していた（表 2.7.3.6-3）。

バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群は Week 36 で HADS（第 2.7.3.1.2.3.2 項）のうち、不安総スコアの Week 36 でのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-3、第 2.7.6.2.3.3.3.13 項）。

表 2.7.3.2-3. Week 36 での HADS-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分）

	Phase 3 Portion of Study JAHO		
	PBO N=189	**BARI 2 mg N=184**	**BARI 4 mg N=281**
Mean change from baseline in HADS Anxiety Total Score			
Baseline mean	6.74	6.22	6.12
LSM change from baseline (SE)	-0.40 (0.23)	-1.22 (0.24)	-0.93 (0.20)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-0.82 (-1.38, -0.25)	-0.54 (-1.05, -0.02)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.005	0.040
Mean change from baseline in HADS Depression Total Score			
Baseline mean	3.96	4.21	3.95
LSM change from baseline (SE)	0.04 (0.21)	-0.38 (0.21)	-0.28 (0.18)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-0.42 (-0.93, 0.09)	-0.32 (-0.78, 0.14)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.107	0.174

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LSM = least squares means; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LSM = least squares means; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error.
a p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.
Source: [redacted]

PRO による眉毛脱毛の評価

ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-4、第 2.7.6.2.3.3.3.11 項）。

表 2.7.3.2-4. ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分）

	PBO (N = 130)	BARI 2 mg (N = 141)	BARI 4 mg (N = 184)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)	1 (0.8) (0.1, 4.2)	10 (7.1) (3.9, 12.6)	26 (14.1) (9.8, 19.9)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	6.3 (1.6, 11.8)	13.4 (7.8, 19.2)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	6.65 (1.23, 36.00)	14.04 (2.77, 71.17)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.028	0.001
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)	3 (2.3) (0.8, 6.6)	17 (12.1) (7.7, 18.5)	38 (20.7) (15.4, 27.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	9.7 (3.6, 16.3)	18.3 (11.6, 24.9)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.96 (1.55, 15.87)	9.48 (3.12, 28.74)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.007	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)	4 (3.1) (1.2, 7.6)	23 (16.3) (11.1, 23.3)	59 (32.1) (25.7, 39.1)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	13.2 (6.3, 20.5)	29.0 (21.2, 36.3)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	5.58 (1.97, 15.83)	14.34 (5.30, 38.83)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EB = eyebrow; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Difference CIs are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response CIs are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO EB Assessment score as factors.

Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: [redacted]

PRO による睫毛脱毛の評価

ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-5、第 2.7.6.2.3.3.3.12 項）。

表 2.7.3.2-5. ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分）

	PBO (N = 100)	BARI 2 mg (N = 112)	BARI 4 mg (N = 161)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)	2 (2.0) (0.6, 7.0)	11 (9.8) (5.6, 16.7)	22 (13.7) (9.2, 19.8)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	7.8 (1.3, 14.9)	11.7 (5.0, 18.0)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	4.36 (1.11, 17.14)	6.23 (1.69, 22.99)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.035	0.006
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)	1 (1.0) (0.2, 5.4)	17 (15.2) (9.7, 23.0)	38 (23.6) (17.7, 30.7)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	14.2 (7.1, 22.0)	22.6 (15.2, 29.8)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	11.88 (2.24, 63.00)	20.32 (3.98, >99.99)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.004	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)	2 (2.0) (0.6, 7.0)	22 (19.6) (13.3, 28.0)	48 (29.8) (23.3, 37.3)
Difference (95% CI) vs PBO[a]	NA	17.6 (9.6, 26.1)	27.8 (19.6, 35.4)
Odds ratio (95% CI) vs PBO[b]	NA	10.34 (2.72, 39.30)	18.47 (5.04, 67.68)
p-value vs. PBO[b]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EL = eyelash; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Difference CIs are constructed using the Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response CIs are constructed using the Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO EL Assessment score as factors.

Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: [redacted]

<u>感度分析</u>

主要評価項目及び重要な副次評価項目は、FAS 集団を対象として解析し、primary censoring rule を用い、二値変数は NRI、連続変数は mLOCF を用いて欠測値を補完した。このことから、以下の 4 種類の感度分析を実施した。それぞれの感度分析結果は JAHO 試験治験総括報告書の該当箇所参照。

実施した感度分析	比較対照の解析	結果
PPS を対象とした解析 [a]	FAS を対象とした解析	第 5.3.5.1.2 項 JAHO 試験第 III 相部分 CSR Body Table JAHO.5.32、Table JAHO.8.33
mFAS を対象とした解析	FAS を対象とした解析	第 5.3.5.1.2 項 JAHO 試験第 III 相部分 CSR Body Table JAHO.5.32、Table 8.29～Table JAHO.8.32、Table JAHO.8.34～Table JAHO.8.36
secondary censoring rule を用いた解析	primary censoring rule を用いた解析	第 5.3.5.1.2 項 JAHO 試験第 III 相部分 CSR Appendix 02 **Hybrid and Secondary Analyses**
二値変数及び連続変数それぞれのハイブリッド補完法を用いた解析	NRI 及び mLOCF を用いた解析	

[a]「SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」のみに対して実施した。

上記の 4 種類の感度分析では、主要な解析と同様の結果が得られ、主要な解析での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果に基づく結論が支持された。これらの結果から、JAHO 試験第 III 相部分の有効性の結果は、欠測値の取り扱い方法、及び解析対象集団によって不変であることが示唆された。また、secondary censoring rule 及びハイブリッド補完法（第 2.7.3.1.3.5 項）を用いた感度分析の結果が主要な解析と同様の結果であったことから、COVID-19 パンデミックによる欠測値は、JAHO 試験第 III 相部分の有効性の結果に重要な影響を及ぼしていないことが示唆された。

加えて、FAS を対象として、主要評価項目である Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合について、tipping point 解析を行った。tipping point 解析の結果は、主要な解析でのバリシチニブ 4 mg 群での主要評価項目の結果が頑健であることを支持した（第 2.7.3.6.1 項）。

2.7.3.2.1.2 第 II 相部分

本項では JAHO 試験第 II 相部分の全体集団の Week 36 中間解析で得られた有効性結果の要約を示す。

評価項目	結果の要約
Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）*を達成した被験者の割合（主要評価項目）	バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（第 2.7.6.2.2.3.2.1 項）。
Week 16 及び 24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（主な副次評価項目）	Week 16 及び 24 のいずれの時点でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高い値を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった（第 2.7.6.2.2.3.2.2 項）。
Week 12 での SALT スコアのベースラインからの変化率（主な副次評価項目）	バリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群、及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して大きく SALT スコアが改善したが、統計学的に有意な差は認められなかった（第 2.7.6.2.2.3.2.3 項）。
Week 24 及び 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合（主な副次評価項目）	Week 24 及び 36 のいずれの時点でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高い値を示した。Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（第 2.7.6.2.2.3.2.4 項）。
Week 24 及び 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合（主な副次評価項目）	Week 24 及び 36 のいずれの時点でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高い値を示した。Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（第 2.7.6.2.2.3.2.5 項）。
Week 16、24 及び 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合（主な副次評価項目）	Week 16、24 及び 36 のいずれの時点でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高い値を示した。Week 36 では、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（第 2.7.6.2.2.3.2.6 項）。

* AA-IGA（0 又は 1）は SALT スコア 20 以下と同等（第 2.7.3.1.2.1.2 項）。

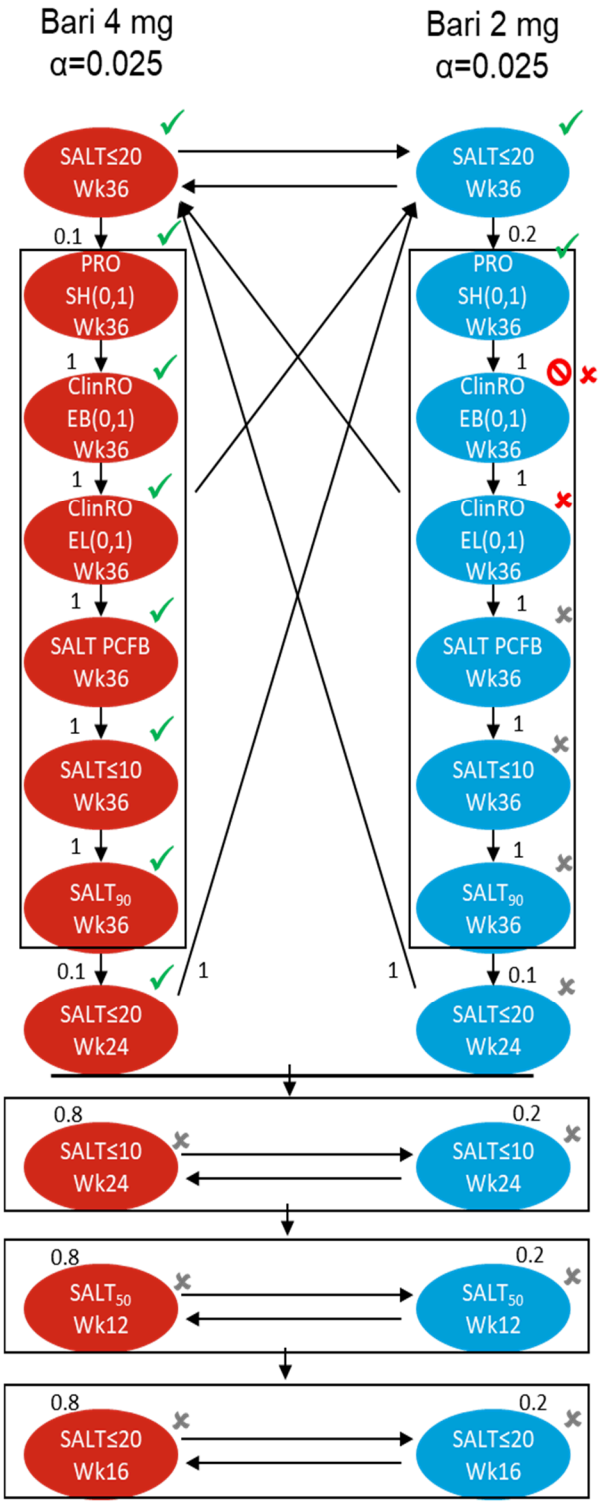
日本人集団の有効性の結果は第 2.7.3.3.4.2.1 項参照。JAHO 試験第 II 相部分の Week 36 中間解析で計画された有効性評価指標は第 2.7.6.2.2.3.2 項参照。

2.7.3.2.2 JAIR 試験（第 III 相プラセボ対照試験）

本項では JAIR 試験の全体集団の有効性の結果を要約する。JAIR 試験の試験デザインは第 2.7.6.3.1 項、被験者の内訳は第 2.7.6.3.2 項、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は第 2.7.6.3.3 項に示した。JAIR 試験の日本人集団の有効性の結果は第 2.7.3.3.4.2.2 項参照。

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した有効性結果

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整して解析した主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約を図 2.7.3.2-2 に示す。また、主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果の要約を表 2.7.3.2-6 に示す。なお、本項に示す結果は FAS を解析対象集団とし、Primary Censoring Rule を用いた結果である。



Abbreviations: ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; PCFB = percent change from baseline; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; Wk = week.

✓ Achieved statistical significance after adjustment for multiplicity

⃠ Did not achieve statistical significance after adjustment for multiplicity, and stopped graphical testing scheme

✗ p≤0.05, without adjustment for multiplicity

✗ Not statistically significant, p>0.05.

図 2.7.3.2-2. グラフィカルアプローチにより多重性を調整した有効性結果（JAIR 試験）

主要評価項目

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整した結果、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して高く、統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.2-6）。

重要な副次評価項目

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整した結果、バリシチニブ 4 mg 群では、重要な副次評価項目 10 項目のうち以下の 7 項目で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

- Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
- Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

バリシチニブ 2 mg 群では、重要な副次評価項目のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。しかし、バリシチニブ 2 mg 群では、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合でプラセボ群と比較して統計学的に有意な有意差が認められなかった。よって、以降のバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の評価項目では、グラフィカルアプローチによる検定は行わなかった。

多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合にバリシチニブ 4 mg 群では以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な有意差が認められた。

- Week 24 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合
- Week 16 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

同様に、多重性は調整していないが、両側有意水準 5%で検定した場合に、バリシチニブ 2 mg 群では、以下の項目でプラセボ群と比較して統計学的に有意な有意差が認められた（表 2.7.3.2-6）。

- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 24 及び 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合
- Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合
- Week 16 及び 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

- Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合

表 2.7.3.2-6.主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果（FAS）（JAIR 試験）

	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
Primary Endpoint			
Proportion of patients achieving SALT ≤20 at W36, n (%) (95% CI)	4 (2.6) (1.0, 6.4)	27 **(17.3)***** (12.2, 24.0)	76 **(32.5)***** (26.8, 38.7)
Key Secondary Endpoints			
SALT			
Proportion of patients achieving SALT ≤20 at			
W24, n (%) (95% CI)	2 (1.3) (0.4, 4.6)	17 (10.9)** (6.9, 16.8)	66 **(28.2)***** (22.8, 34.3)
W16, n (%) (95% CI)	2 (1.3) (0.4, 4.6)	13 (8.3)** (4.9, 13.7)	41 (17.5)*** (13.2, 22.9)
Proportion of patients achieving an absolute SALT ≤10 at			
W36, n (%) (95% CI)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	17 (10.9)** (6.9, 16.8)	55 **(23.5)***** (18.5, 29.3)
W24, n (%) (95% CI)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	12 (7.7)** (4.5, 13.0)	44 (18.8)*** (14.3, 24.3)
Percent change from baseline in SALT score at W36 (SE)	-2.96 (2.723)	-28.21*** (2.770)	**-47.45***** (2.229)
Proportion of patients achieving $SALT_{90}$ at W36, n (%) (95% CI)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	13 (8.3)** (4.9, 13.7)	50 **(21.4)***** (16.6, 27.1)
Proportion of patients achieving $SALT_{50}$ at W12, n (%) (95% CI)	4 (2.6) (1.0, 6.4)	17 (10.9)** (6.9, 16.8)	55 (23.5)*** (18.5, 29.3)
PRO for Scalp Hair Assessment			
Proportion of patients with PRO for Scalp Hair Assessment score of 0 or 1 at W36, n/N2 (%)[a, b] (95% CI)	6/151 (4.0) (1.8, 8.4)	24/149 **(16.1)**** (11.1, 22.8)	74/215 **(34.4)***** (28.4, 41.0)
ClinRO Measures for EB and EL Hair Loss			
Proportion of patients achieving ClinRO Measure for EB Hair Loss 0 or 1 at W36, n/N2 (%)[a, c] (95% CI)	5/112 (4.5) (1.9, 10.0)	12/104 (11.5) (6.7, 19.1)	56/161 **(34.8)***** (27.9, 42.4)
Proportion of patients achieving ClinRO Measure for EL Hair Loss 0 or 1 at W36, n/N2 (%)[a, c] (95% CI)	5/90 (5.6) (2.4, 12.4)	9/89 (10.1) (5.4, 18.1)	48/140 **(34.3)***** (26.9, 42.5)

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; FAS =full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N2 = number of eligible patients for categorical assessment; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; SE = standard error; W = Week.

[a] Patients also achieved at least a 2-point improvement from baseline.

[b] Only assessed in patients with a score ≥3 at baseline.

[c] Only assessed in patients with a score ≥2 at baseline.

*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity. Other results designated with asterisks had p≤0.05 but were not significant after adjustment for multiplicity.

Sources: [redacted]

その他の有効性の解析結果

円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）

バリシチニブ 4 mg 群は、Skindex-16 AA（第 2.7.3.1.2.3.1 項）のうち、症状、感情、及び機能スコアのすべての Week 36 でのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。バリシチニブ 2 mg 群は Week 36 で、Skindex-16 AA の感情スコアで、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-7、第 2.7.6.3.4.3.13 項）。

表 2.7.3.2-7. Week 36 での円形脱毛症評価のための Skindex-16 AA（症状、感情、機能）スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS、Skindex-16 AA スコアのベースライン値が得られた被験者）（JAIR 試験）

	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
Emotions			
Baseline mean	69.56	70.45	68.03
LSM change from baseline (SE)	-11.98 (2.15)	-18.73 (2.17)	-25.40 (1.73)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-6.75 (-12.68, -0.82)	-13.42 (-18.80, -8.04)
p-value vs placebo[a]	NA	0.026	<0.001
Functioning			
Baseline mean	52.88	48.40	49.13
LSM change from baseline (SE)	-9.67 (1.91)	-14.05 (1.93)	-18.00 (1.54)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	-4.38 (-9.65, 0.88)	-8.33 (-13.10, -3.56)
p-value vs placebo[a]	NA	0.103	<0.001
Symptoms			
Baseline mean	18.80	18.03	16.42
LSM change from baseline (SE)	1.17 (1.42)	-1.85 (1.43)	-3.04 (1.14)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-3.02 (-6.91, 0.88)	-4.21 (-7.75, -0.68)
p-value vs placebo[a]	NA	0.129	0.020

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LSM = least squares means; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error.
a p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.
Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.
Source: [redacted]

Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）

JAIR 試験では被験者のうち 17.8%が精神疾患を有していた。また、10.3%の被験者が不安に関連する疾患（不安、全般性不安障害、不安障害、又は社交不安障害の基本語を含む）を、9.2%の被験者が抑うつに関連する疾患（うつ病又は大うつ病の基本語を含む）を有していた（表 2.7.3.6-4）。バリシチニブ 4 mg 群は Week 36 で、不安及び抑うつに関連する指標である HADS（第 2.7.3.1.2.3.2 項）のうち、不安及び抑うつ総スコアの Week 36 でのベースラインからの平均変化量で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-8、第 2.7.6.3.4.3.14 項）。

表 2.7.3.2-8. Week 36 での HADS-A 及び HADS-D 総スコアのベースラインからの変化量（mLOCF、FAS）（JAIR 試験）

	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
Mean change from baseline in HADS Anxiety Total Score			
Baseline mean	5.90	6.22	6.37
LSM change from baseline (SE)	-0.47 (0.23)	-0.67 (0.23)	-1.19 (0.18)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-0.20 (-0.82, 0.42)	-0.72 (-1.28, -0.16)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.518	0.012
Mean change from baseline in HADS Depression Total Score			
Baseline mean	3.69	3.78	3.83
LSM change from baseline (SE)	0.29 (0.21)	-0.22 (0.21)	-0.39 (0.17)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-0.51 (-1.08, 0.07)	-0.68 (-1.20, -0.16)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.083	0.010

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; LSM = least squares means; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable; PBO = placebo; SE = standard error.

a p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.

Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.

Source: [redacted]

PRO による眉毛脱毛の評価

ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による眉毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-9、第 2.7.6.3.4.3.11 項）。

表 2.7.3.2-9. ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAIR 試験）

	PBO (N = 107)	BARI 2 mg (N = 108)	BARI 4 mg (N = 165)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)	1 (0.9) (0.2, 5.1)	8 (7.4) (3.8, 13.9)	29 (17.6) (12.5, 24.1)
Difference (95% CI) vs. PBO[a]	NA	6.5 (1.0, 13.1)	16.6 (10.1, 23.2)
Odds ratio (95% CI) vs. PBO[b]	NA	5.98 (1.07, 33.55)	15.55 (3.05, 79.28)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.042	<0.001
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)	3 (2.8) (1.0, 7.9)	13 (12.0) (7.2, 19.5)	48 (29.1) (22.7, 36.4)
Difference (95% CI) vs. PBO[a]	NA	9.2 (2.2, 16.9)	26.3 (18.1, 33.9)
Odds ratio (95% CI) vs. PBO[b]	NA	4.21 (1.27, 13.96)	12.24 (4.04, 37.04)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.019	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)	5 (4.7) (2.0, 10.5)	16 (14.8) (9.3, 22.7)	59 (35.8) (28.8, 43.3)
Difference (95% CI) vs. PBO[a]	NA	10.1 (2.2, 18.5)	31.1 (22.1, 39.1)
Odds ratio (95% CI) vs. PBO[b]	NA	3.43 (1.25, 9.40)	10.85 (4.32, 27.25)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.017	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EB = eyebrow; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Difference CIs are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response CIs are constructed using Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO EB Assessment score as factors.

Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: [redacted]

PRO による睫毛脱毛の評価

ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による睫毛脱毛の評価が 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。同様に、バリシチニブ 2 mg 群は、Week 36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（表 2.7.3.2-10、第 2.7.6.3.4.3.12 項）。

表 2.7.3.2-10. ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16、24、36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAIR 試験）

	PBO (N = 89)	BARI 2 mg (N = 90)	BARI 4 mg (N = 133)
Week 16			
Response, n (%) (95% CI)	1 (1.1) (0.2, 6.1)	4 (4.4) (1.7, 10.9)	25 (18.8) (13.1, 26.3)
Difference (95% CI) vs. PBO[a]	NA	3.3 (-2.3, 9.8)	17.7 (10.1, 25.2)
Odds ratio (95% CI) vs. PBO[b]	NA	2.99 (0.48, 18.52)	13.18 (2.59, 66.92)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.238	0.002
Week 24			
Response, n (%) (95% CI)	1 (1.1) (0.2, 6.1)	4 (4.4) (1.7, 10.9)	34 (25.6) (18.9, 33.6)
Difference (95% CI) vs. PBO[a]	NA	3.3 (-2.3, 9.8)	24.4 (16.1, 32.5)
Odds ratio (95% CI) vs. PBO[b]	NA	2.88 (0.46, 18.06)	19.41 (3.82, 98.62)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.258	<0.001
Week 36			
Response, n (%) (95% CI)	1 (1.1) (0.2, 6.1)	17 (18.9) (12.1, 28.2)	46 (34.6) (27.0, 43.0)
Difference (95% CI) vs. PBO[a]	NA	17.8 (9.4, 27.1)	33.5 (24.4, 41.9)
Odds ratio (95% CI) vs. PBO[b]	NA	14.63 (2.73, 78.42)	30.37 (5.93, >99.99)
p-value vs. PBO[b]	NA	0.002	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EL = eyelash; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Difference CIs are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response CIs are constructed using Wilson method, without continuity correction.

[b] Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at baseline (<4 years vs. ≥4 years), and baseline PRO EL Assessment score as factors.

Note: These endpoints were not included in the graphical testing procedure.

Primary censoring rule excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.

Source: [redacted]

<u>感度分析</u>

主要評価項目及び重要な副次評価項目は、FAS 集団を対象として解析し、primary censoring rule を用い、二値変数は NRI、連続変数は mLOCF を用いて欠測値を補完した。このことから、以下の 4 種類の感度分析を実施した。それぞれの感度分析結果は JAIR 試験治験総括報告書の該当箇所参照。

実施した感度分析	比較対照の解析	結果
PPS を対象とした解析 [a]	FAS を対象とした解析	第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験 CSR Body Table JAIR.5.32、Table JAIR.8.32
mFAS を対象とした解析	FAS を対象とした解析	第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験 CSR Body Table JAIR.5.32、Table JAIR.8.28 ～ Table JAIR.8.31 、Table JAIR.8.33 ～ Table JAIR.8.35
secondary censoring rule を用いた解析	primary censoring rule を用いた解析	第 5.3.5.1.3 項 JAIR 試験 CSR Appendix 02 **Hybrid and Secondary Analysis**
二値変数及び連続変数それぞれのハイブリッド補完法を用いた解析	NRI 及び mLOCF を用いた解析	

[a]「SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」のみに対して実施した。

上記の 4 種類の感度分析では、主要な解析と同様の結果が得られ、主要な解析での主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果に基づく結論が支持された。これらの結果から、JAIR 試験の有効性の結果は、欠測値の取り扱い方法、及び解析対象集団によって不変であることが示唆された。また、secondary censoring rule 及びハイブリッド補完法（第 2.7.3.1.3.5 項）を用いた感度分析の結果が主要な解析と同様の結果であったことから、COVID-19 パンデミックによる欠測値は、JAIR 試験の有効性の結果に重要な影響を及ぼしていないことが示唆された。

加えて、主要評価項目である Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合について、FAS を対象として tipping point 解析を行った。tipping point 解析の結果は、主要な解析でのバリシチニブ 4 mg 群での主要評価項目の結果が頑健であることを支持した（第 2.7.3.6.1 項）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では第 II/III 相試験である JAHO 試験の第 III 相部分及び第 III 相試験である JAIR 試験の Week 36 までのデータを用いて、試験対象集団及び有効性評価項目の結果を比較した。第 2.7.3.3.3 項では、有効性の部分集団解析結果を示す。また、JAHO 試験の第 II 相部分及び JAIR 試験の日本人集団の有効性の結果を第 2.7.3.3.4 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 を完了した被験者の割合及び Week 36 までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は同様であった（表 2.7.3.3-1）。合計で 1200 例が無作為化され、FAS に含められた。

無作為化された被験者のうち 1088 例（90.7%）が 36 週間の二重盲検投与期を完了した。治験薬の投与を中止した被験者は 112 例（9.3%）であり、うち JAHO 試験第 III 相部分では 56 例、JAIR 試験で 56 例であった。

治験薬の投与を中止した被験者で認められた主な中止理由は以下であった。

- 被験者の希望
- 追跡不能
- 有害事象

表 2.7.3.3-1. 被験者の内訳（FAS 及び Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR			Pooled		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234	PBO N=345	BARI 2 mg N=340	BARI 4 mg N=515
Completed W36, n (%)	168 (88.9)	168 (91.3)	262 (93.2)	135 (86.5)	139 (89.1)	216 (92.3)	303 (87.8)	307 (90.3)	478 (92.8)
Discontinued prior to W36[a], n (%)	21 (11.1)	16 (8.7)	19 (6.8)	21 (13.5)	17 (10.9)	18 (7.7)	42 (12.2)	33 (9.7)	37 (7.2)
Reasons for discontinuation, n (%)									
Adverse event	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (2.6)	6 (1.7)	6 (1.8)	9 (1.7)
Lack of efficacy	1 (0.5)	0	2 (0.7)	1 (0.6)	0	2 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (0.8)
Physician decision	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0
Pregnancy	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.2)
Lost to follow-up	5 (2.6)	6 (3.3)	3 (1.1)	5 (3.2)	5 (3.2)	2 (0.9)	10 (2.9)	11 (3.2)	5 (1.0)
Withdrawal by patient	12 (6.3)	5 (2.7)	9 (3.2)	7 (4.5)	6 (3.8)	7 (3.0)	19 (5.5)	11 (3.2)	16 (3.1)
Other	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.3)	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0
Screen failure	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)

Abbreviations: BARI = baricitinib; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo; W = Week.

a One patient interrupted treatment prior to Week 36, did not resume treatment, and permanently discontinued after Week 52.

Sources: [redacted]

2.7.3.3.1.2 人口統計学的データ

人口統計学的特性は JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の間で同様であり、また各試験の投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 2.7.3.3-2）。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられた被験者の年齢の平均値は 37.5 歳であった。組入れ基準に年齢制限を設け、男性は 60 歳、及び女性は 70 歳を上限としたため、65 歳以上の被験者の割合は低かった。男女比は、男性よりも女性の割合が高かった（男性 39%、女性 61%）。疫学調査では AA の発現割合に性別差がないことが示されていることから、女性被験者の割合が高かった結果は、男性よりも女性で AA の治療の要望が高いことが反映されていると考える（Villasante Fricke and Miteva 2015）。

JAHO 試験第 III 相部分は 3 ヵ国（米国、韓国、及びメキシコ）のみで実施したため、JAIR 試験と比較して北米及びアジアで組み入れられた被験者の割合が高かった。しかし、各地域の被験者の割合は各試験の投与群間で均衡がとれていた。

表 2.7.3.3-2. 人口統計学的特性（FAS 及び Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR			Pooled		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234	PBO N=345	BARI 2 mg N=340	BARI 4 mg N=515
Age N-obs	**N=189**	**N=184**	**N=280**	**N=155**	**N=156**	**N=234**	**N=344**	**N=340**	**N=514**
Age (years), mean (SD)	37.4 (12.91)	38.0 (12.78)	36.3 (13.27)	37.1 (12.35)	39.0 (12.99)	38.0 (12.65)	37.2 (12.64)	38.4 (12.87)	37.1 (13.00)
Age group, n (%)									
<65 years	185 (97.9)	179 (97.3)	274 (97.9)	152 (98.1)	149 (95.5)	230 (98.3)	337 (98.0)	328 (96.5)	504 (98.1)
≥65 years	4 (2.1)	5 (2.7)	6 (2.1)	3 (1.9)	7 (4.5)	4 (1.7)	7 (2.0)	12 (3.5)	10 (1.9)
<40 years	111 (58.7)	103 (56.0)	174 (62.1)	90 (58.1)	84 (53.8)	130 (55.6)	201 (58.4)	187 (55.0)	304 (59.1)
≥40 years	78 (41.3)	81 (44.0)	106 (37.9)	65 (41.9)	72 (46.2)	104 (44.4)	143 (41.6)	153 (45.0)	210 (40.9)
Gender, n (%)									
Male	80 (42.3)	75 (40.8)	116 (41.3)	58 (37.2)	53 (34.0)	90 (38.5)	138 (40.0)	128 (37.6)	206 (40.0)
Female	109 (57.7)	109 (59.2)	165 (58.7)	98 (62.8)	103 (66.0)	144 (61.5)	207 (60.0)	212 (62.4)	309 (60.0)
Race N-obs	**N=188**	**N=183**	**N=280**	**N=156**	**N=156**	**N=234**	**N=344**	**N=339**	**N=514**
Race, n (%)									
Asian	78 (41.5)	76 (41.5)	114 (40.7)	51 (32.7)	49 (31.4)	67 (28.6)	129 (37.5)	125 (36.9)	181 (35.2)
Black or African American	17 (9.0)	7 (3.8)	28 (10.0)	16 (10.3)	12 (7.7)	18 (7.7)	33 (9.6)	19 (5.6)	46 (8.9)
White	83 (44.1)	93 (50.8)	123 (43.9)	85 (54.5)	92 (59.0)	144 (61.5)	168 (48.8)	185 (54.6)	267 (51.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.2)
American Indian or Alaska native	8 (4.3)	5 (2.7)	8 (2.9)	0	0	0	8 (2.3)	5 (1.5)	8 (1.6)
Multiracial	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.1)	4 (2.6)	2 (1.3)	5 (2.1)	5 (1.5)	3 (0.9)	11 (2.1)
Geographic Region, n (%)									
North America	103 (54.5)	102 (55.4)	153 (54.4)	54 (34.6)	54 (34.6)	82 (35.0)	157 (45.5)	156 (45.9)	235 (45.6)
Asia[a]	70 (37.0)	70 (38.0)	107 (38.1)	42 (26.9)	42 (26.9)	63 (26.9)	112 (32.5)	112 (32.9)	170 (33.0)
Rest of World[b]	16 (8.5)	12 (6.5)	21 (7.5)	60 (38.5)	60 (38.5)	89 (38.0)	76 (22.0)	72 (21.2)	110 (21.4)
Weight (kg), mean (SD)	75.15 (19.32)	74.30 (17.77)	74.69 (17.02)	73.74 (17.46)	72.30 (16.15)	74.00 (15.72)	74.51 (18.49)	73.38 (17.05)	74.38 (16.43)
BMI N-obs	**N=188**	**N=184**	**N=281**	**N=156**	**N=156**	**N=234**	**N=344**	**N=340**	**N=515**
BMI group, N (%)									
<25 kg/m^2	94 (50.0)	93 (50.5)	139 (49.5)	82 (52.6)	72 (46.2)	109 (46.6)	176 (51.2)	165 (48.5)	248 (48.2)

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR			Pooled		
	PBO N=189	**BARI 2 mg N=184**	**BARI 4 mg N=281**	**PBO N=156**	**BARI 2 mg N=156**	**BARI 4 mg N=234**	**PBO N=345**	**BARI 2 mg N=340**	**BARI 4 mg N=515**
≥25 to <30 kg/m^2	50 (26.6)	55 (29.9)	85 (30.2)	41 (26.3)	56 (35.9)	72 (30.8)	91 (26.5)	111 (32.6)	157 (30.5)
≥30 kg/m^2	44 (23.4)	36 (19.6)	57 (20.3)	33 (21.2)	28 (17.9)	53 (22.6)	77 (22.4)	64 (18.8)	110 (21.4)
Renal function, n (%)									
Impaired (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.2)
Not impaired (eGFR ≥60 mL/min/1.73 m^2)	188 (99.5)	182 (98.9)	280 (99.6)	155 (99.4)	155 (99.4)	234 (100)	343 (99.4)	337 (99.1)	514 (99.8)

Abbreviations: BARI = baricitinib; BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; SD = standard deviation.

a Includes South Korea in Study JAHO and Japan, China, Taiwan, and South Korea in Study JAIR.

b Includes Mexico in Study JAHO and Australia, Brazil, Argentina, and Israel in Study JAIR.

Sources: [redacted]

2.7.3.3.1.3 ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の間で同様であり、また各試験の投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.3.3-3）。

ベースラインでの AA の重症度は被験者の半数以上が極めて重症（SALT スコア 95～100）であり、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験を併合した SALT スコアの中央値は 96 であった。ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間の平均値は 3.9 年であり、JAIR 試験で JAHO 試験第 III 相部分と比較して高かった。

両試験とも、ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間の平均値は、バリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ群でバリシチニブ 4 mg 群と比較してわずかに高かった。しかし、ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間が 4 年以上の被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ群と比較してわずかに高かった。

被験者の約 38%が、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、もしくはアレルギー性喘息の既往又は合併として定義した、アトピー素因を有していた。治験担当医師により、被験者の約 44%が汎発型 AA と診断された。また、被験者の約 9%が蛇行型 AA と診断された。蛇行型 AA は、側頭部から後頭部の髪の生え際に沿った、帯状の頭髪消失を意味する（Pratt et al. 2017）。

両試験のベースラインで、全体の被験者の約 69%が著しい又は完全な眉毛脱毛（ClinRO による眉毛脱毛の評価が 2 以上）、約 58%が著しい又は完全な睫毛脱毛（ClinRO による睫毛脱毛の評価が 2 以上）であった。

表 2.7.3.3-3.ベースラインの疾患特性（FAS 及び Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR			Pooled		
	PBO N=189	**BARI 2 mg N=184**	**BARI 4 mg N=281**	**PBO N=156[a]**	**BARI 2 mg N=156**	**BARI 4 mg N=234**	**PBO N=345**	**BARI 2 mg N=340**	**BARI 4 mg N=515**
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	12.64 (11.23)	12.10 (9.79)	11.81 (11.09)	11.8 (10.19)	13.1 (11.80)	11.9 (11.12)	12.26 (10.76)	12.55 (10.75)	11.85 (11.10)
Duration of current AA episode (years), mean (SD)	3.53 (3.65)	3.86 (4.69)	3.46 (3.37)	4.68 (5.49)	4.39 (6.09)	3.94 (3.35)	4.05 (4.60)	4.10 (5.38)	3.68 (3.37)
<4 years, n (%)	134 (70.9)	127 (69.0)	189 (67.3)	94 (60.3)	103 (66.0)	140 (59.8)	228 (66.1)	230 (67.6)	329 (63.9)
≥4 years, n (%)	55 (29.1)	57 (31.0)	92 (32.7)	62 (39.7)	53 (34.0)	94 (40.2)	117 (33.9)	110 (32.4)	186 (36.1)
Age of onset of AA, n (%)									
<18 years	77 (40.7)	59 (32.1)	108 (38.4)	57 (36.5)	55 (35.3)	74 (31.6)	134 (38.8)	114 (33.5)	182 (35.3)
≥18 years	112 (59.3)	125 (67.9)	173 (61.6)	99 (63.5)	101 (64.7)	160 (68.4)	211 (61.2)	226 (66.5)	333 (64.7)
SALT score, mean (SD)	84.7 (17.82)	86.8 (18.01)	85.3 (18.18)	85.0 (17.79)	85.6 (18.08)	84.8 (18.08)	84.8 (17.78)	86. 3 (18.02)	85.1 (18.12)
SALT category, n (%)									
Severe (50-94)	92 (48.7)	77 (41.8)	133 (47.3)	74 (47.7)	70 (44.9)	115 (49.1)	166 (48.3)	147 (43.2)	248 (48.2)
Very severe (95-100)	97 (51.3)	107 (58.2)	148 (52.7)	81 (52.3)	86 (55.1)	119 (50.9)	178 (51.7)	193 (56.8)	267 (51.8)
Atopic background[b], n (%)									
Yes	73 (38.6)	67 (36.4)	97 (34.5)	67 (42.9)	63 (40.4)	87 (37.2)	140 (40.6)	130 (38.2)	184 (35.7)
No	116 (61.4)	117 (63.6)	184 (65.5)	89 (57.1)	93 (59.6)	147 (62.8)	205 (59.4)	210 (61.8)	331 (64.3)
Classified as universalis, n (%)	74 (39.2)	83 (45.1)	127 (45.2)	66 (42.3)	70 (44.9)	111 (47.4)	140 (40.6)	153 (45.0)	238 (46.2)
Classified as ophiasis, n (%)	13 (6.9)	17 (9.2)	27 (9.6)	12 (7.7)	16 (10.3)	24 (10.3)	25 (7.2)	33 (9.7)	51 (9.9)
PRO for Scalp Hair Assessment N-obs	**N=189**	**N=184**	**N=280**	**N=156**	**N=156**	**N=234**	**N=345**	**N=340**	**N=514**
PRO for Scalp Hair Assessment[c]									
3 (50%-94%)	72 (38.1)	57 (31.0)	102 (36.4)	60 (38.5)	56 (35.9)	78 (33.3)	132 (38.3)	113 (33.2)	180 (35.0)
4 (95%-100%)	109 (57.7)	118 (64.1)	173 (61.8)	91 (58.3)	93 (59.6)	137 (58.5)	200 (58.0)	211 (62.1)	310 (60.3)
ClinRO for EB Hair Loss N-obs	**N=187**	**N=184**	**N=278**	**N=153**	**N=156**	**N=233**	**N=340**	**N=340**	**N=511**
ClinRO for EB Hair Loss, n									

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR			Pooled		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156[a]	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234	PBO N=345	BARI 2 mg N=340	BARI 4 mg N=515
(%)[c]									
0	32 (17.1)	29 (15.8)	55 (19.8)	21 (13.7)	34 (21.8)	45 (19.3)	53 (15.6)	63 (18.5)	100 (19.6)
1	31 (16.6)	19 (10.3)	35 (12.6)	20 (13.1)	18 (11.5)	27 (11.6)	51 (15.0)	37 (10.9)	62 (12.1)
2	53 (28.3)	46 (25.0)	73 (26.3)	46 (30.1)	35 (22.4)	49 (21.0)	99 (29.1)	81 (23.8)	122 (23.9)
3	71 (38.0)	90 (48.9)	115 (41.4)	66 (43.1)	69 (44.2)	112 (48.1)	137 (40.3)	159 (46.8)	227 (44.4)
ClinRO for EL Hair Loss N-obs	**N=187**	**N=184**	**N=278**	**N=153**	**N=156**	**N=233**	**N=340**	**N=340**	**N=511**
ClinRO for EL Hair Loss, n (%)[c]									
0	49 (26.2)	53 (28.8)	77 (27.7)	40 (26.1)	44 (28.2)	70 (30.0)	89 (26.2)	97 (28.5)	147 (28.8)
1	42 (22.5)	20 (10.9)	34 (12.2)	23 (15.0)	23 (14.7)	23 (9.9)	65 (19.1)	43 (12.6)	57 (11.2)
2	38 (20.3)	35 (19.0)	74 (26.6)	31 (20.3)	26 (16.7)	43 (18.5)	69 (20.3)	61 (17.9)	117 (22.9)
3	58 (31.0)	76 (41.3)	93 (33.5)	59 (38.6)	63 (40.4)	97 (41.6)	117 (34.4)	139 (40.9)	190 (37.2)

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; EL = eyelash; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome; SALT = Severity of Alopecia Tool; SD = standard deviation.

[a] One patient in the placebo group in Study JAIR was inadvertently enrolled with a SALT score of 32 therefore, this patient does not fall within the severe or very severe SALT categories.

[b] Atopic background is defined as medical history of or ongoing atopic dermatitis, allergic conjunctivitis, allergic rhinitis, or allergic asthma.

[c] See Section 第 2.7.3.1.2.2 項 for definitions of PRO and ClinRO response scales.

Source: [redacted]

2.7.3.3.1.4 AA に対する前治療及び併用療法

前治療

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の被験者全体で、AA に対する前治療歴を有する被験者は約 90%であった。前治療の内訳は、局所免疫療法が約 27%、免疫抑制又は免疫調整薬を用いた全身性治療が約 53%で、全身性治療ではコルチコステロイドが最も多かった。18%超の被験者がシクロスポリンを、約 10%の被験者がメトトレキサートを使用していた（表 2.7.3.3-4）。内服 JAK 阻害剤の治療歴を有する被験者は約 5%であった。しかし、過去に JAK 阻害剤に対して十分な応答を示さなかった患者は JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験から除外された。

前治療の影響を最小限に抑えるため、無作為化前に AA に対する全身及び局所治療のウォッシュアウトを実施した。ウォッシュアウト期間は、前治療を受けた被験者では、治験薬投与後の発毛が観察されるまでに数週間の遅れが生じる可能性を考慮して設定した（表 2.7.3.3-4）。

併用療法

試験期間中に使用可能な AA に対する併用療法は限られていた（第 2.7.3.1.1.1.3 項）。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験中に併用療法を受けた被験者の割合は約 4.3%のみであった（表 2.7.3.6-5）。

表 2.7.3.3-4. AA に対する前治療の要約（FAS 及び Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR			Pooled		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234	PBO N=345	BARI 2 mg N=340	BARI 4 mg N=515
Prior therapy, n (%)[a]	173 (91.5)	163 (88.6)	247 (87.9)	149 (95.5)	144 (92.3)	211 (90.2)	322 (93.3)	307 (90.3)	458 (88.9)
Systemic agents, n (%)									
Immunosuppressant/ Immunomodulator	101 (53.4)	84 (45.7)	138 (49.1)	97 (62.2)	89 (57.1)	124 (53.0)	198 (57.4)	173 (50.9)	262 (50.9)
Corticosteroid	68 (36.0)	51 (27.7)	103 (36.7)	77(49.4)	77 (49.4)	102 (43.6)	145 (42.0)	128 (37.6)	205 (39.8)
JAK inhibitor	12 (6.3)	7 (3.8)	15 (5.3)	9 (5.8)	6 (3.8)	10 (4.3)	21 (6.1)	13 (3.8)	25 (4.9)
Others	57 (30.2)	55 (29.9)	88 (31.3)	54 (34.6)	32 (20.5)	52 (22.2)	111 (32.2)	87 (25.6)	140 (27.2)
Ciclosporin	46 (24.3)	45 (24.5)	69 (24.6)	27 (17.3)	17 (10.9)	27 (11.5)	73 (21.2)	62 (18.2)	96 (18.6)
Methotrexate	15 (7.9)	17 (9.2)	28 (10.0)	27 (17.3)	16 (10.3)	31(13.2)	42 (12.2)	33 (9.7)	59 (11.5)
Other systemic (non-immunosuppressant)	17 (9.0)	20 (10.9)	28 (10.0)	15 (9.6)	16 (10.3)	18 (7.7)	32 (9.3)	36 (10.6)	46 (8.9)
Intralesional therapy, n (%)	101 (53.4)	92 (50.0)	152 (54.1)	88 (56.4)	82 (52.6)	104 (44.4)	189 (54.8)	174 (51.2)	256 (49.7)
Topical therapy excluding immunotherapy, n (%)	108 (57.1)	102 (55.4)	173 (61.6)	98 (62.8)	97 (62.2)	148 (63.2)	206 (59.7)	199 (58.5)	321 (62.3)
Topical immunotherapy, n (%)	45 (23.8)	57 (31.0)	84 (29.9)	41 (26.3)	31 (19.9)	63 (26.9)	86 (24.9)	88 (25.9)	147 (28.5)
Procedures, n (%)	30 (15.9)	41 (22.3)	65 (23.1)	35 (22.4)	31 (19.9)	47 (20.1)	65 (18.8)	72 (21.2)	112 (21.7)
Phototherapy, n (%)	23 (12.2)	34 (18.5)	54 (19.2)	28 (17.9)	24 (15.4)	37 (15.8)	51 (14.8)	58 (17.1)	91 (17.7)

Abbreviations: BARI = baricitinib; FAS = full analysis set; JAK = Janus kinase; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PBO = placebo.

[a] Patients may have had more than 1 prior therapy; therefore, the n in each group does not add up to the total N for the column.

Sources: [redacted]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では JAHO 試験第 III 相部分及び第 III 相試験である JAIR 試験の Week 36 までの有効性評価項目の比較検討結果を示す。

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

2.7.3.3.2.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-5）。

群ごとの Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験でそれぞれ同程度であった。

いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群で Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、2 mg 群と比較して約 14%高かった。

表 2.7.3.3-5. Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR		
	PBO N=189	**BARI 2 mg N=184**	**BARI 4 mg N=281**	**PBO N=156**	**BARI 2 mg N=156**	**BARI 4 mg N=234**
Response, n (%) (95% CI)	10 (5.3) (2.9, 9.5)	40 (21.7) (16.4, 28.2)	99 (35.2) (29.9, 41.0)	4 (2.6) (1.0, 6.4)	27 (17.3) (12.2, 24.0)	76 (32.5) (26.8, 38.7)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	16.4 (9.7, 23.4)	29.9 (23.2, 36.2)	NA	14.7 (8.3, 21.6)	29.9 (23.1, 36.3)
p-value vs. placebo[a]	NA	**<0.001**	**<0.001**	NA	**<0.001**	**<0.001**

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; SALT = Severity of Alopecia Tool.

a Odds ratio p-value from logistic regression.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.

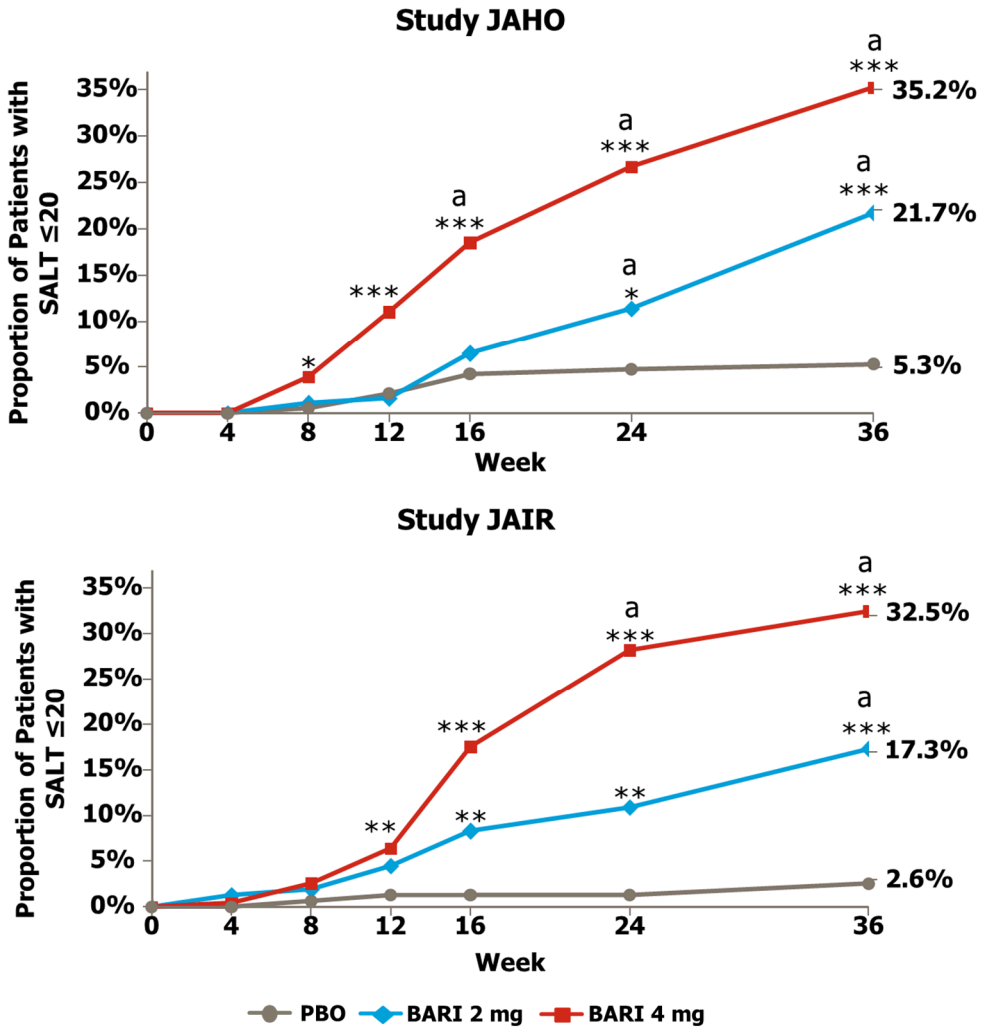
Sources: [redacted]

<u>効果の経時推移</u>

事前に規定したグラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定では、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験のいずれでも、Week 16、24 及び 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合を評価した。グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果、バリシチニブ 4 mg 群は、JAHO 試験第 III 相部分では Week 16 以降で、JAIR 試験では Week 24 以降で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した。同様に、バリシチニブ 2 mg 群は、JAHO 試験第 III 相部分では Week 24 及び 36 で、JAIR 試験では Week 36 のみで、プラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した（図 2.7.3.3-1）。

グラフィカルアプローチに含めた評価時点よりも前の時点（Week 4、8、及び 12）も含めて多重性を調整せずに評価したところ、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群は、JAHO 試験第 III 相部分では Week 8 以降で、JAIR 試験では Week 12 以降で、プラ

セボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した。同様に、バリシチニブ 2 mg 群は、JAHO 試験第 III 相部分では Week 24 及び 36 で、JAIR 試験では Week 16、24 及び 36 で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した（図 2.7.3.3-1）。



Abbreviations: FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; SALT = Severity of Alopecia Tool.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only Weeks 16, 24, and 36 were adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-1. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

2.7.3.3.2.2 重要な副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 PROによる頭髪評価

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した結果、JAHO試験第III相部分及びJAIR試験で、Week 36にPROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合は、バリシチニブ4 mg群及び2 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（表2.7.3.3-6）。群ごとのWeek 36にPROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合は、治験担当医師の評価したSALTスコア20以下を達成した被験者の割合と同程度であった（表2.7.3.3-5、表2.7.3.3-6）。

群ごとのWeek 36にPROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合は、JAHO試験第III相部分及びJAIR試験でそれぞれ同程度であった。

いずれの試験でも、バリシチニブ4 mg群でWeek 36にPROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合は、2 mg群と比較して約18%高かった。

表2.7.3.3-6. ベースラインでPROによる頭髪評価スコアが3以上であった被験者のうち、Week 36にPROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合（NRI、FAS）（JAHO試験第III相部分及びJAIR試験の試験ごと、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR		
	PBO N2=181	**BARI 2 mg N2=175**	**BARI 4 mg N2=275**	**PBO N2=151**	**BARI 2 mg N2=149**	**BARI 4 mg N2=215**
Response, n (%) (95% CI)	9 (5.0) (2.6, 9.2)	28 (16.0) (11.3, 22.2)	91 (33.1) (27.8, 38.9)	6 (4.0) (1.8, 8.4)	24 (16.1) (11.1, 22.8)	74 (34.4) (28.4, 41.0)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	11.0 (4.7, 17.6)	28.1 (21.4, 34.3)	NA	12.1 (5.4, 19.2)	30.4 (23.0, 37.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	**<0.001**	**<0.001**	NA	**0.001**	**<0.001**

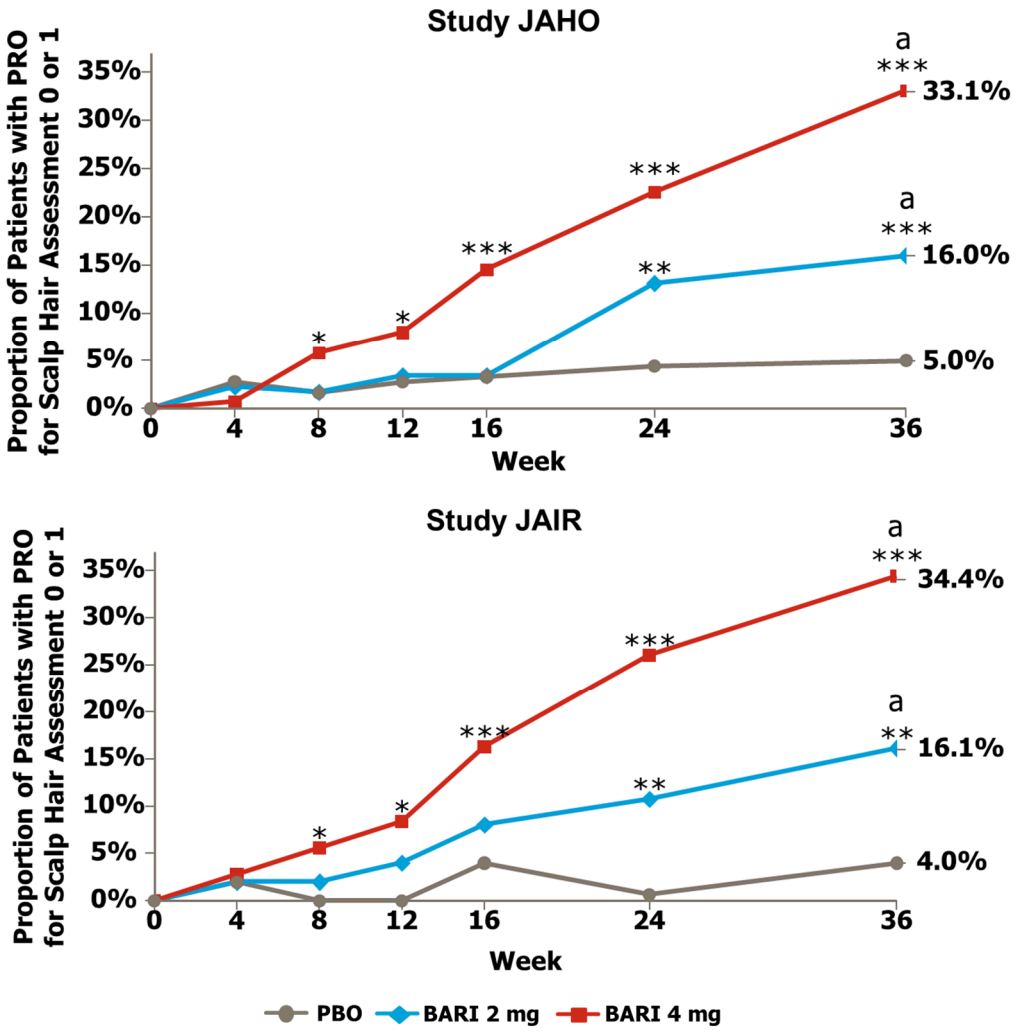
Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; N2 = number of patients with PRO for Scalp Hair Assessment score ≥3 at baseline; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.
a Odds ratio p-value from logistic regression.
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.
Sources: [redacted]

<u>効果の経時推移</u>

事前に規定したグラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定では、JAHO試験第III相部分及びJAIR試験のいずれでも、Week 36のみでPROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合を評価した。いずれの試験でも、Week 36でバリシチニブ4 mg群及び2 mg群の両群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。

グラフィカルアプローチに含めた評価時点よりも前の時点（Week 4、8、12、16、及び24）も含めて多重性を調整せずに評価したところ、PROによる頭髪評価スコアがベースラインから2ポ

イント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群はいずれの試験でも Week 8 以降でプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した。同様に、バリシチニブ 2 mg 群では、いずれの試験でも Week 24 以降でプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した（図 2.7.3.3-2）。



Abbreviations: FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PRO = patient-reported outcome.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only patients with a score ≥3 at baseline were included in the analyses. Only Week 36 was adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-2. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS、ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

2.7.3.3.2.2.2 SALT 関連の重要な副次評価項目

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の各試験での、SALT 関連の重要な副次評価項目の結果は、それぞれ第 2.7.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.2.2 項に示す。これらの SALT 関連の重要な副次評価項目の結果は、グラフィカルアプローチの違いにより、試験間で差がみられた（図 2.7.3.2-1 及び図 2.7.3.2-2）。

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、JAHO 試験第 III 相部分では、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合、及び Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率の項目で、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。JAIR 試験では、これらの評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群のみがプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。「SALT スコア 10 以下の達成」及び「$SALT_{90}$ の達成」は、それぞれ「頭部の脱毛割合が 10%以下になること」及び「SALT スコアのベースラインからの 90%以上の改善」と同義であり「SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合」及び「$SALT_{90}$ を達成した被験者の割合」は主要評価項目で評価した「SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合」よりも厳格な評価指標であった。

Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、JAHO 試験第 III 相部分では、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。JAIR 試験では、バリシチニブ 4 mg 群のみがプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。同様に Week 16 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合では、JAHO 試験第 III 相部分のバリシチニブ 4 mg 群のみがプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（図 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-7）。

Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、JAHO 試験第 III 相部分では、Week 24 及び 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。JAIR 試験では、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定では Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群のみがプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。JAIR 試験のバリシチニブ 2 mg 群では、グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定では、いずれの時点でもプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-3、表 2.7.3.3-7）。

Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率は、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験で、バリシチニブ 4 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。JAHO 試験第 III 相部分では、

バリシチニブ 2 mg 群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（図 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-7）。

Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の両試験では、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。同様に、バリシチニブ 2 mg 群は JAHO 試験第 III 相部分でのみ、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（図 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-7）。

Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合

グラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定の結果、Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、JAHO 試験第 III 相部分では、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（図 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-7）。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験のいずれでも、SALT 関連の重要な副次評価項目のレスポンダーの割合（二値変数）又は平均変化量（連続変数）は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった（表 2.7.3.3-7）。

概して、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた最初の時点はバリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた最初の時点よりも早い時点であった（図 2.7.3.3-3、図 2.7.3.3-4、図 2.7.3.3-5、図 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-7. SALT 関連の重要な副次評価項目の結果（二値変数：NRI、連続変数：mLOCF、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR		
	PBO N=189	**BARI 2 mg N=184**	**BARI 4 mg N=281**	**PBO N=156**	**BARI 2 mg N=156**	**BARI 4 mg N=234**
SALT ≤20 at W24						
Response, n (%) 95% CI	9 (4.8) (2.5, 8.8)	21 (11.4) (7.6, 16.8)	75 (26.7) (21.9, 32.2)	2 (1.3) (0.4, 4.6)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	66 (28.2) (22.8, 34.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	6.7 (1.1, 12.5)	21.9 (15.6, 27.8)	NA	9.6 (4.5, 15.5)	26.9 (20.6, 33.1)
p-value vs. placebo[a]	NA	**0.013**	**<0.001**	NA	0.002	**<0.001**
SALT ≤20 at W16						
Response, n (%) 95% CI	8 (4.2) (2.2, 8.1)	12 (6.5) (3.8, 11.1)	52 (18.5) (14.4, 23.5)	2 (1.3) (0.4, 4.6)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	41 (17.5) (13.2, 22.9)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	2.3 (-2.5, 7.3)	14.3 (8.6, 19.6)	NA	7.1 (2.3, 12.5)	16.2 (10.8, 21.7)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.288	**<0.001**	NA	0.008	<0.001
SALT ≤10 at W36						
Response, n (%) 95% CI	7 (3.7) (1.8, 7.4)	23 (12.5) (8.5, 18.1)	73 (26.0) (21.2, 31.4)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	55 (23.5) (18.5, 29.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	8.8 (3.3, 14.7)	22.3 (16.2, 28.0)	NA	10.3 (5.3, 16.1)	22.9 (17.1, 28.7)
p-value vs. placebo[a]	NA	**0.002**	**<0.001**	NA	<0.001	**<0.001**
SALT ≤10 at W24						
Response, n (%) 95% CI	5 (2.6) (1.1, 6.0)	14 (7.6) (4.6, 12.4)	51 (18.1) (14.1, 23.1)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	12 (7.7) (4.5, 13.0)	44 (18.8) (14.3, 24.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	5.0 (0.4, 10.0)	15.5 (10.2, 20.7)	NA	7.1 (2.7, 12.3)	18.2 (12.8, 23.7)
p-value vs. placebo[a]	NA	**0.027**	**<0.001**	NA	0.010	<0.001
SALT PCFB at W36						
Baseline mean	84.67	86.82	85.31	84.98	85.62	84.77
LSM change from baseline (SE)	-8.13 (3.10)	-31.23 (3.16)	-45.79 (2.66)	-2.96 (2.72)	-28.21 (2.77)	-47.45 (2.23)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-23.10 (-30.57, -15.63)	-37.65 (-44.42, -30.89)	NA	-25.25 (-32.78, -17.72)	-44.49 (-51.33, -37.65)
p-value vs. placebo[b]	NA	**<0.001**	**<0.001**	NA	<0.001	**<0.001**
SALT$_{90}$ at W36						
Response, n (%) 95% CI	6 (3.2) (1.5, 6.8)	21 (11.4) (7.6, 16.8)	63 (22.4) (17.9, 27.6)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	50 (21.4) (16.6, 27.1)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	8.2 (3.0, 13.9)	19.2 (13.5, 24.7)	NA	7.7 (3.2, 13.1)	20.7 (15.1, 26.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	**0.003**	**<0.001**	NA	0.008	**<0.001**
SALT$_{50}$ at W12						
Response, n (%) 95% CI	9 (4.8) (2.5, 8.8)	18 (9.8) (6.3, 14.9)	61 (21.7) (17.3, 26.9)	4 (2.6) (1.0, 6.4)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	55 (23.5) (18.5, 29.3)
Difference vs	NA	5.0	16.9	NA	8.3	20.9

placebo, % (95% CI)		(-0.3, 10.6)	(11.0, 22.6)		(2.8, 14.4)	(14.7, 27.0)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.047	**<0.001**	NA	0.005	<0.001

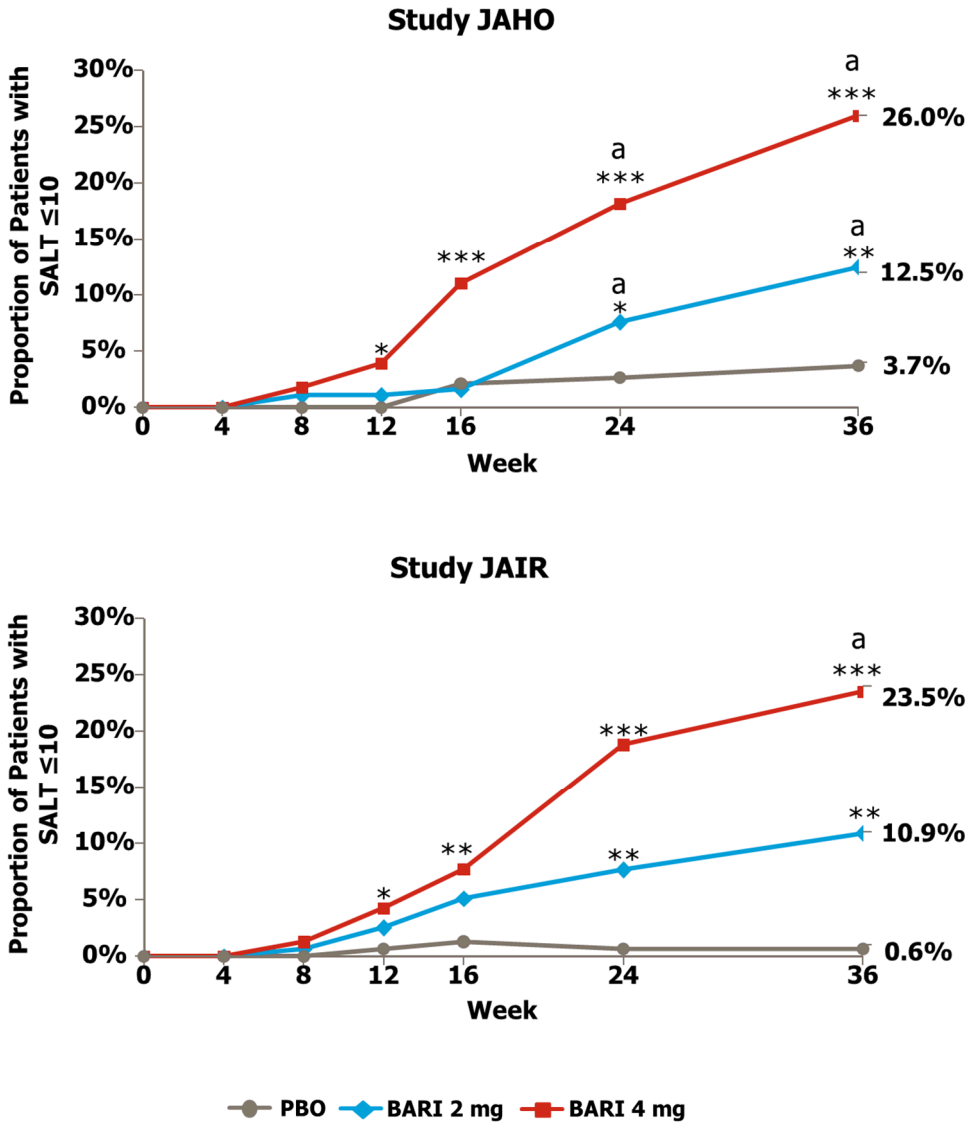
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LSM = least squares means; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PCFB = percent change from baseline; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; W = week.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

[b] p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.

Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.

Sources: [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; SALT = Severity of Alopecia Tool.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

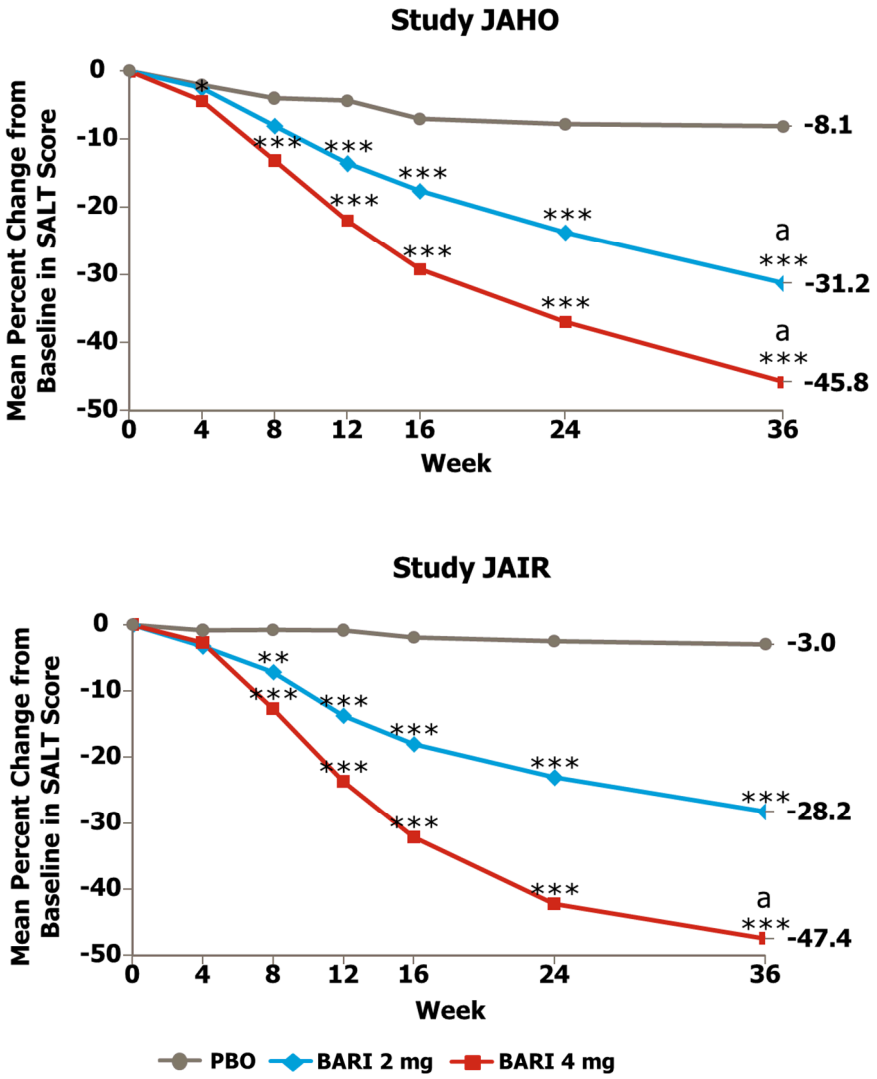
**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only Weeks 24 and 36 were adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-3. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）



Abbreviations: BARI = baricitinib; FAS = full analysis set; mLOCF = modified last observation carried forward; PBO = placebo; SALT = Severity of Alopecia Tool.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

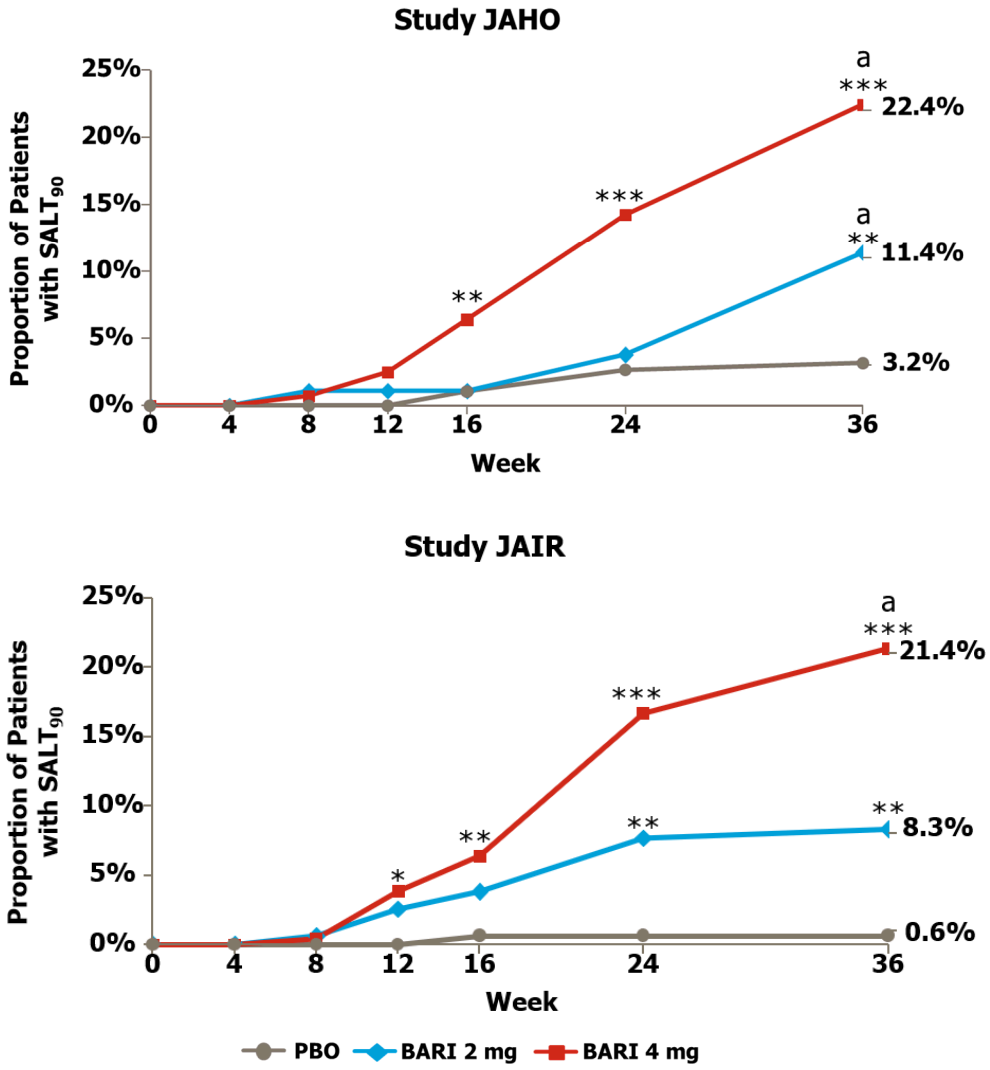
**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only Week 36 was adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-4. Week 4、8、12、16、24 及び 36 での SALT スコアのベースラインからの平均変化率の経時的評価（mLOCF、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）



Abbreviations: BARI = baricitinib; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; $SALT_{90}$ = at least 90% improvement from baseline in Severity of Alopecia Tool score.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

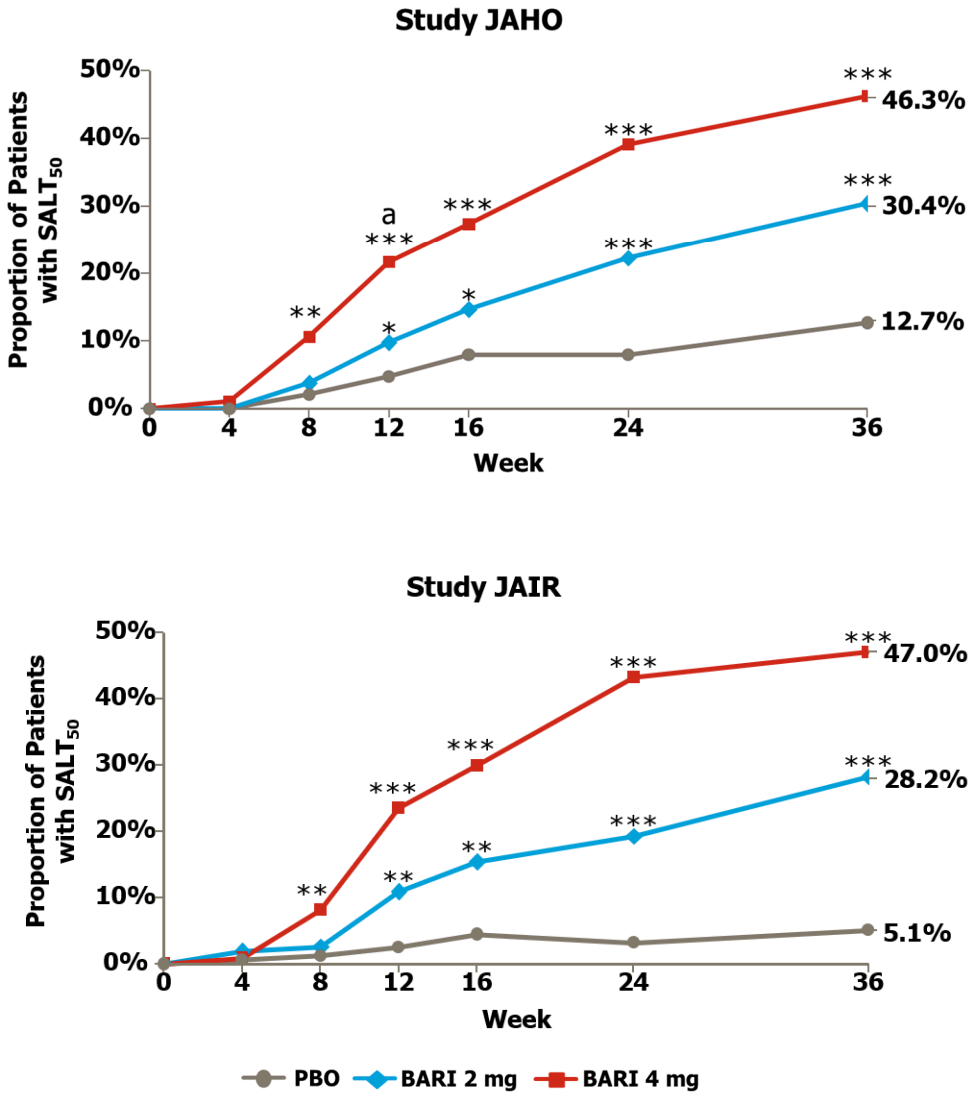
**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only Week 36 was adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-5. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）



Abbreviations: BARI = baricitinib; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; $SALT_{50}$ = at least 50% improvement from baseline in Severity of Alopecia Tool score.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only Week 12 was adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-6. Week 4、8、12、16、24 及び 36 での $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

2.7.3.3.2.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の各試験での、ベースラインで ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の結果は、それぞれ第 2.7.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.2.2 項に示す。

バリシチニブ 4 mg 群でのレスポンダーの割合は、試験間で同様であった。しかし、バリシチニブ 2 mg 群でのレスポンダーの割合は、JAIR 試験と比較して JAHO 試験第 III 相部分で高い傾向がみられた（表 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-8. ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR		
	PBO N=189	**BARI 2 mg N=184**	**BARI 4 mg N=281**	**PBO N=156**	**BARI 2 mg N=156**	**BARI 4 mg N=234**
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss 0 or 1 with ≥2-point improvement from Baseline at W36						
Response, n/N2 (%) (95% CI)	4/124 (3.2) (1.3, 8.0)	26/136 (19.1) (13.4, 26.5)	59/188 (31.4) (25.2, 38.3)	5/112 (4.5) (1.9, 10.0)	12/104 (11.5) (6.7, 19.1)	56/161 (34.8) (27.9, 42.4)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	15.9 (8.4, 23.6)	28.2 (20.3, 35.4)	NA	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	**<0.001**	**<0.001**	NA	0.076	**<0.001**
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss 0 or 1 with ≥2-point improvement from Baseline at W36						
Response, n/N2 (%) (95% CI)	3/96 (3.1) (1.1, 8.8)	15/111 (13.5) (8.4, 21.1)	56/167 (33.5) (26.8, 41.0)	5/90 (5.6) (2.4, 12.4)	9/89 (10.1) (5.4, 18.1)	48/140 (34.3) (26.9, 42.5)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	10.4 (2.7, 18.3)	30.4 (21.6, 38.1)	NA	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.012	**<0.001**	NA	0.260	**<0.001**

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ClinRO = clinician-reported outcome; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; N2 = number of patients with ClinRO Measures for Eyebrow or Eyelash Hair Loss ≥2 at baseline; PBO = placebo;W = Week.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

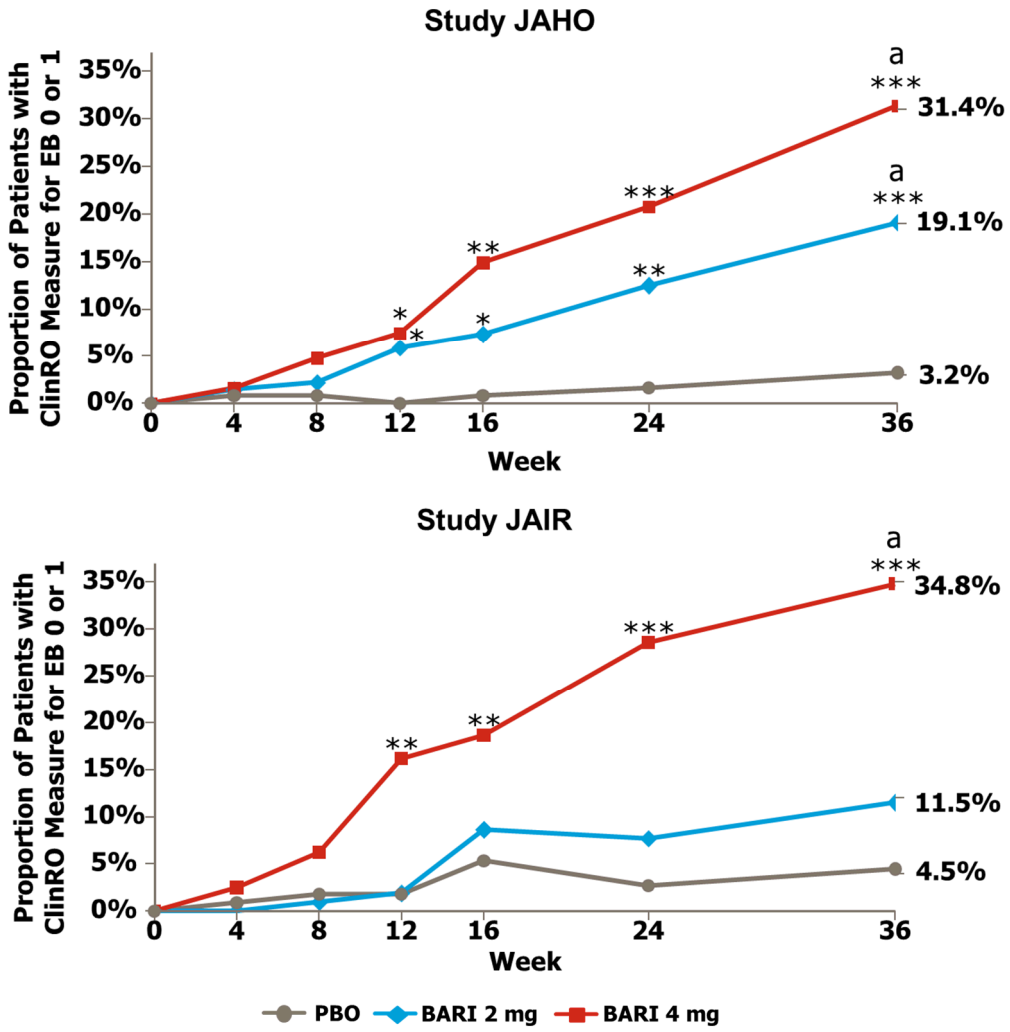
Note: Results in **bold** were statistically significant after adjustment for multiplicity.

Sources: [redacted]

効果の経時推移

事前に規定したグラフィカルアプローチにより多重性を調整した検定では、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験のいずれでも、Week 36 のみで ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合を評価した。いずれの試験でも、Week 36 でバリシチニブ 4 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した。また、JAHO 試験第 III 相部分では、バリシチニブ 2 mg 群でも、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合で、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

グラフィカルアプローチに含めた評価時点よりも前の時点（Week 4、8、12、16、及び 24）も含めて多重性を調整せずに評価したところ、ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合で、いずれの試験でも、バリシチニブ 4 mg 群は Week 12 以降でプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現を示した。また、JAHO 試験第 III 相部分では、バリシチニブ 2 mg 群でも、ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合で、Week 12 以降でプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現が認められた。同様に、JAHO 試験第 III 相部分では、バリシチニブ 2 mg 群での ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合で、Week 16 及び 36 にプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果の発現が認められた。JAIR 試験では、いずれの時点の ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価でも、バリシチニブ 2 mg 群でのプラセボ群と比較した統計学的に有意な効果の発現は認められなかった（図 2.7.3.3-7、図 2.7.3.3-8）。



Abbreviations: BARI = baricitinib; ClinRO = clinician-reported outcome; EB = eyebrow; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

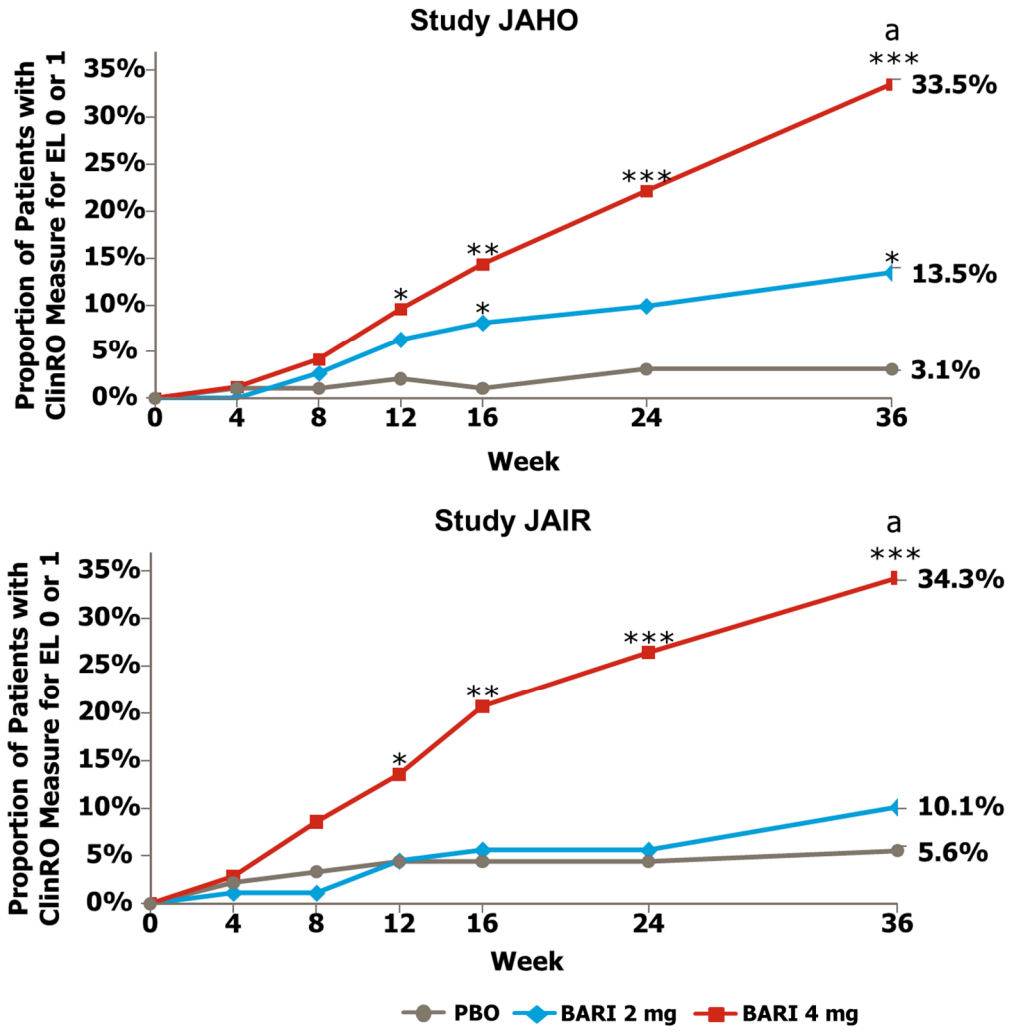
**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only patients with a score ≥2 at baseline were included in the analyses. Only Week 36 was adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-7. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に CinRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）



Abbreviations: BARI = baricitinib; ClinRO = clinician-reported outcome; EL = eyelash; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo.

[a] Statistically significant after adjustment for multiplicity.

*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.

**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.

***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.

Note: Only Week 36 was adjusted for multiplicity.

Source: [redacted]

図 2.7.3.3-8. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に CinRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

2.7.3.3.2.3 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は、グラフィカルアプローチによる多重性の調整の対象外であり、両側有意水準 5%で検定した結果を示す。

円形脱毛症評価のための Skindex-16 改変版（Skindex-16 AA）

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、Week 36 での Skindex-16 AA（症状、感情、及び機能）スコア（第 2.7.3.1.2.3.1 項）のベースラインからの平均変化量をその他の副次評価項目として評価した。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 での Skindex-16 AA（感情及び機能）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した。また、JAIR 試験では、Week 36 での Skindex-16 AA（症状）スコアのベースラインからの平均変化量も、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した（表 2.7.3.2-2、表 2.7.3.2-7）。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 での Skindex-16 AA（感情）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した。また、JAHO 試験第 III 相部分で、Week 36 での Skindex-16 AA（症状）スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を達成した（表 2.7.3.2-2、表 2.7.3.2-7）。

Hospital Anxiety Depression Scale（HADS）

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、Week 36 での HADS-A 及び HADS-D 総スコア（第 2.7.3.1.2.3.2 項）のベースラインからの平均変化量を評価した。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、Week 36 での HADS-A（不安）総スコアのベースラインからの平均変化量は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した。JAIR 試験では、Week 36 での HADS-D（抑うつ）総スコアのベースラインからの平均変化量でも、バリシチニブ 4 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した（表 2.7.3.2-3、表 2.7.3.2-8）。

PRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の各試験での、ベースラインで PRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、PRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の結果を、それぞれ第 2.7.3.2.1.1 項及び第 2.7.3.2.2 項に示す。

バリシチニブ 4 mg 群では、Week 16、24、及び 36 に PRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、JAHO 試験第 III 相部分と比較して JAIR 試験で高い傾向がみられた。バリシチニブ 2 mg 群では、PRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、試験間で同様であった。また、バリシチニブ 4 mg 群では、Week 16、24、及び 36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、JAHO 試験第 III 相部分と比較して JAIR 試験で高い傾向がみられた。バリシチニブ 2 mg 群では、Week 16 及び 24 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、JAIR 試験と比較して JAHO 試験第 III 相部分で高い傾向がみられた（表 2.7.3.3-9、図 2.7.3.3-9、表 2.7.3.3-10、図 2.7.3.3-10）。

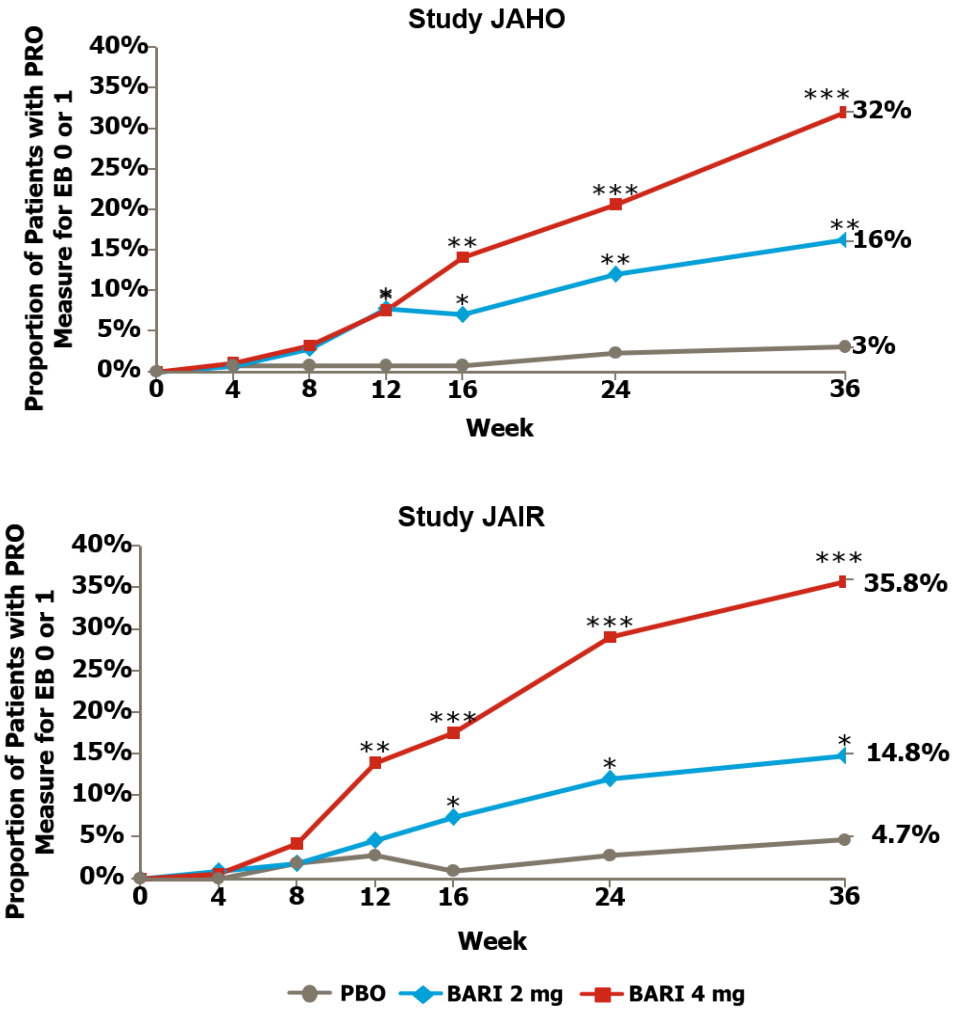
表 2.7.3.3-9. ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
Week 16						
Response, n/N2 (%) 95% CI	1/130 (0.8) (0.1, 4.2)	10/141 (7.1) (3.9, 12.6)	26/184 (14.1) (9.8, 19.9)	1/107 (0.9) (0.2, 5.1)	8/108 (7.4) (3.8, 13.9)	29/165 (17.6) (12.5, 24.1)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	6.3 (1.6, 11.8)	13.4 (7.8, 19.2)	NA	6.5 (1.0, 13.1)	16.6 (10.1, 23.2)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.028	0.001	NA	0.042	<0.001
Week 24						
Response, n/N2 (%) 95% CI	3/130 (2.3) (0.8, 6.6)	17/141 (12.1) (7.7, 18.5)	38/184 (20.7) (15.4, 27.1)	3/107 (2.8) (1.0, 7.9)	13/108 (12.0) (7.2, 19.5)	48/165 (29.1) (22.7, 36.4)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	9.7 (3.6, 16.3)	18.3 (11.6, 24.9)	NA	9.2 (2.2, 16.9)	26.3 (18.1, 33.9)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.007	<0.001	NA	0.019	<0.001
Week 36						
Response, n/N2 (%) 95% CI	4/130 (3.1) (1.2, 7.6)	23/141 (16.3) (11.1, 23.3)	59/184 (32.1) (25.7, 39.1)	5/107 (4.7) (2.0, 10.5)	16/108 (14.8) (9.3, 22.7)	59/165 (35.8) (28.8, 43.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	13.2 (6.3, 20.5)	29.0 (21.2, 36.3)	NA	10.1 (2.2, 18.5)	31.1 (22.1, 39.1)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.001	<0.001	NA	0.017	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; N2 = number of patients with PRO Measures for Eyebrow Hair Loss ≥2 at baseline; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

Sources: [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; EB = eyebrow; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.
*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-9. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に PRO による眉毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS、ベースラインで PRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

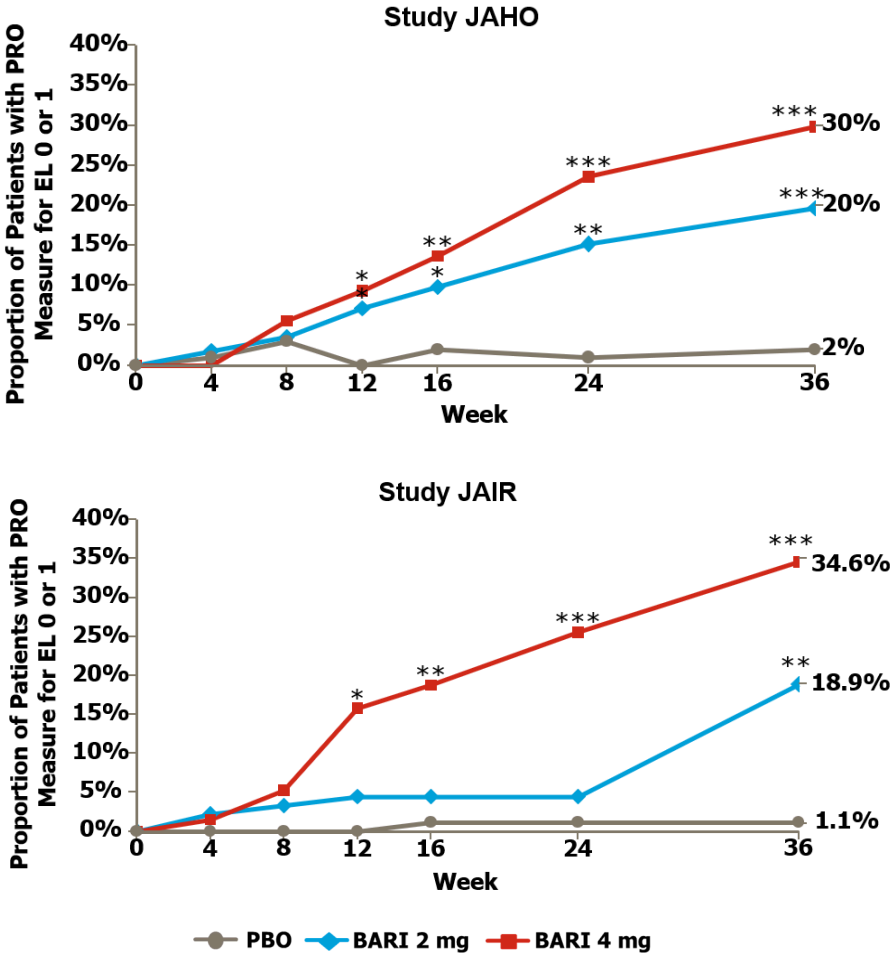
表 2.7.3.3-10. ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

	Phase 3 Portion of Study JAHO			Study JAIR		
	PBO N=189	BARI 2 mg N=184	BARI 4 mg N=281	PBO N=156	BARI 2 mg N=156	BARI 4 mg N=234
Week 16						
Response, n/N2 (%) 95% CI	2/100 (2.0) (0.6, 7.0)	11/112 (9.8) (5.6, 16.7)	22/161 (13.7) (9.2, 19.8)	1/89 (1.1) (0.2, 6.1)	4/90 (4.4) (1.7, 10.9)	25/133 (18.8) (13.1, 26.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	7.8 (1.3, 14.9)	11.7 (5.0, 18.0)	NA	3.3 (-2.3, 9.8)	17.7 (10.1, 25.2)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.035	0.006	NA	0.238	0.002
Week 24						
Response, n/N2 (%) 95% CI	1/100 (1.0) (0.2, 5.4)	17/112 (15.2) (9.7, 23.0)	38/161 (23.6) (17.7, 30.7)	1/89 (1.1) (0.2, 6.1)	4/90 (4.4) (1.7, 10.9)	34/133 (25.6) (18.9, 33.6)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	14.2 (7.1, 22.0)	22.6 (15.2, 29.8)	NA	3.3 (-2.3, 9.8)	24.4 (16.1, 32.5)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.004	<0.001	NA	0.258	<0.001
Week 36						
Response, n/N2 (%) 95% CI	2/100 (2.0) (0.6, 7.0)	22/112 (19.6) (13.3, 28.0)	48/161 (29.8) (23.3, 37.3)	1/89 (1.1) (0.2, 6.1)	17/90 (18.9) (12.1, 28.2)	46/133 (34.6) (27.0, 43.0)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	17.6 (9.6, 26.1)	27.8 (19.6, 35.4)	NA	17.8 (9.4, 27.1)	33.5 (24.4, 41.9)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001	NA	0.002	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; N2 = number of patients with PRO Measures Eyelash Hair Loss ≥2 at baseline; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

Sources: [redacted]



Abbreviations: BARI = baricitinib; EL = eyelash; FAS = full analysis set; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.
*p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-Value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Source: [redacted]

図 2.7.3.3-10. Week 4、8、12、16、24 及び 36 に PRO による睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合の経時的評価（NRI、FAS、ベースラインで PRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験ごと、投与群別）

2.7.3.3.2.4 第 III 相試験の併合解析の結果

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の試験デザインが治験薬投与期間、評価項目、選択・除外基準、投与量、及び治療への割付の点で同一であったことから、これらの試験を併合した Pooled Week 36 Efficacy Population を対象として主要評価項目及び重要な副次評価項目の併合解析を実施した（第 2.7.3.1.3.6 項）。概して、Pooled Week 36 Efficacy Population では、個別試験での結果と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高いレスポンスを示した。

<u>主要評価項目</u>

Pooled Week 36 Efficacy Population では、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群でプラセボ群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群で Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 14%高かった（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-11. Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Pooled Week 36 Efficacy Population		
	PBO N=345	**BARI 2 mg N=340**	**BARI 4 mg N=515**
Response, n (%) (95% CI)	14 (4.1) (2.4, 6.7)	67 (19.7) (15.8, 24.3)	175 (34.0) (30.0, 38.2)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	15.6 (11.0, 20.5)	29.9 (25.2, 34.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; SALT = Severity of Alopecia Tool.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

Sources: [redacted]

<u>重要な副次評価項目</u>

PRO による頭髪評価

Pooled Week 36 Efficacy Population では、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群で Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、2 mg 群と比較して約 18%高かった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12. ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Pooled Week 36 Efficacy Population		
	PBO N2=332	**BARI 2 mg N2=324**	**BARI 4 mg N2=490**
Response, n (%) (95% CI)	15 (4.5) (2.8, 7.3)	52 (16.0) (12.5, 20.4)	165 (33.7) (29.6, 38.0)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	11.5 (7.0, 16.3)	29.2 (24.2, 33.8)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; N2 = number of patients with PRO for Scalp Hair Assessment score ≥3 at baseline; PBO = placebo; PRO = patient-reported outcome.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

Sources: [redacted]

SALT 関連の重要な副次評価項目

Pooled Week 36 Efficacy Population では、7 つのすべての SALT 関連の重要な副次評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高いレスポンスを示した（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-13. SALT 関連の重要な副次評価項目の結果（二値変数：NRI、連続変数：mLOCF、Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

	Pooled Week 36 Efficacy Population		
	PBO N=345	**BARI 2 mg N=340**	**BARI 4 mg N=515**
SALT ≤20 at W24			
Response, n (%) 95% CI	11 (3.2) (1.8, 5.6)	38 (11.2) (8.3, 15.0)	141 (27.4) (23.7, 31.4)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	8.0 (4.2, 12.0)	24.2 (19.8, 28.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001
SALT ≤20 at W16			
Response, n (%) 95% CI	10 (2.9) (1.6, 5.3)	25 (7.4) (5.0, 10.6)	93 (18.1) (15.0, 21.6)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	4.5 (1.1, 8.0)	15.2 (11.3, 19.0)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.007	<0.001
SALT ≤10 at W36			
Response, n (%) 95% CI	8 (2.3) (1.2, 4.5)	40 (11.8) (8.8, 15.6)	128 (24.9) (21.3, 28.8)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	9.4 (5.7, 13.5)	22.5 (18.4, 26.6)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001
SALT ≤10 at W24			
Response, n (%) 95% CI	6 (1.7) (0.8, 3.7)	26 (7.6) (5.3, 11.0)	95 (18.4) (15.3, 22.0)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	5.9 (2.8, 9.4)	16.7 (13.0, 20.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001
SALT PCFB at W36			
Baseline mean	84.81	86.27	85.06
LSM change from baseline (SE)	-5.63 (1.96)	-29.67 (1.99)	-46.37 (1.61)
LSM difference vs placebo (95% CI)	NA	-24.04 (-29.34, -18.73)	-40.74 (-45.55, -35.92)
p-value vs. placebo[b]	NA	<0.001	<0.001
$SALT_{90}$ at W36			
Response, n (%) 95% CI	7 (2.0) (1.0, 4.1)	34 (10.0) (7.2, 13.6)	113 (21.9) (18.6, 25.7)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	8.0 (4.5, 11.8)	19.9 (16.0, 23.8)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001
$SALT_{50}$ at W12			
Response, n (%) 95% CI	13 (3.8) (2.2, 6.3)	35 (10.3) (7.5, 14.0)	116 (22.5) (19.1, 26.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	6.5 (2.7, 10.5)	18.8 (14.5, 22.9)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BARI = baricitinib; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; LSM = least squares means; mLOCF = modified last observation carried forward; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; PBO = placebo; PCFB = percent change from baseline; SALT = Severity of Alopecia Tool; $SALT_{50/90}$ = at least 50/90% improvement from baseline in SALT score; W = week.

a Odds ratio p-value from logistic regression.

b p-value from mLOCF ANCOVA analysis methods.

Sources: [redacted]

ClinROによる眉毛及び睫毛脱毛の評価

Pooled Week 36 Efficacy Populationでは、ベースラインでClinROによる眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアが2以上であった被験者のうち、Week 36にClinROによる眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合は、バリシチニブ4 mg群及び2 mg群でプラセボ群と比較して高かった。また、バリシチニブ4 mg群でのWeek 36にClinROによる眉毛及び睫毛脱毛の評価スコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合は、バリシチニブ2 mg群と比較してそれぞれ約17%及び約22%高かった（表2.7.3.3-14）。

表2.7.3.3-14. ベースラインでClinROによる眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが2以上であった被験者のうち、Week 36にClinROによる眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが2ポイント以上改善し、0又は1であった被験者の割合（NRI、Pooled Week 36 Efficacy Population、ベースラインでClinROによる眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが2以上であった被験者）（JAHO試験第III相部分及びJAIR試験の併合、投与群別）

	Pooled Week 36 Efficacy Population		
	PBO N=345	**BARI 2 mg N=340**	**BARI 4 mg N=515**
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss 0 or 1 with ≥2-point improvement from Baseline at W36			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	9/236 (3.8) (2.0, 7.1)	38/240 (15.8) (11.8, 21.0)	115/349 (33.0) (28.2, 38.0)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	12.0 (6.8, 17.5)	29.1 (23.4, 34.5)
p-value vs. placebo[a]	NA	<0.001	<0.001
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss 0 or 1 with ≥2-point improvement from Baseline at W36			
Response, n/N2 (%) (95% CI)	8/186 (4.3) (2.2, 8.3)	24/200 (12.0) (8.2, 17.2)	104/307 (33.9) (28.8, 39.3)
Difference vs placebo, % (95% CI)	NA	7.7 (2.2, 13.3)	29.6 (23.1, 35.4)
p-value vs. placebo[a]	NA	0.007	<0.001

Abbreviations: BARI = baricitinib; CI = confidence interval; ClinRO = clinician-reported outcome; FAS = full analysis set; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; N2 = number of patients with ClinRO Measures for Eyebrow or Eyelash Hair Loss ≥2 at baseline; PBO = placebo; W = Week.

[a] Odds ratio p-value from logistic regression.

Sources: [redacted]

2.7.3.3.3 交互作用

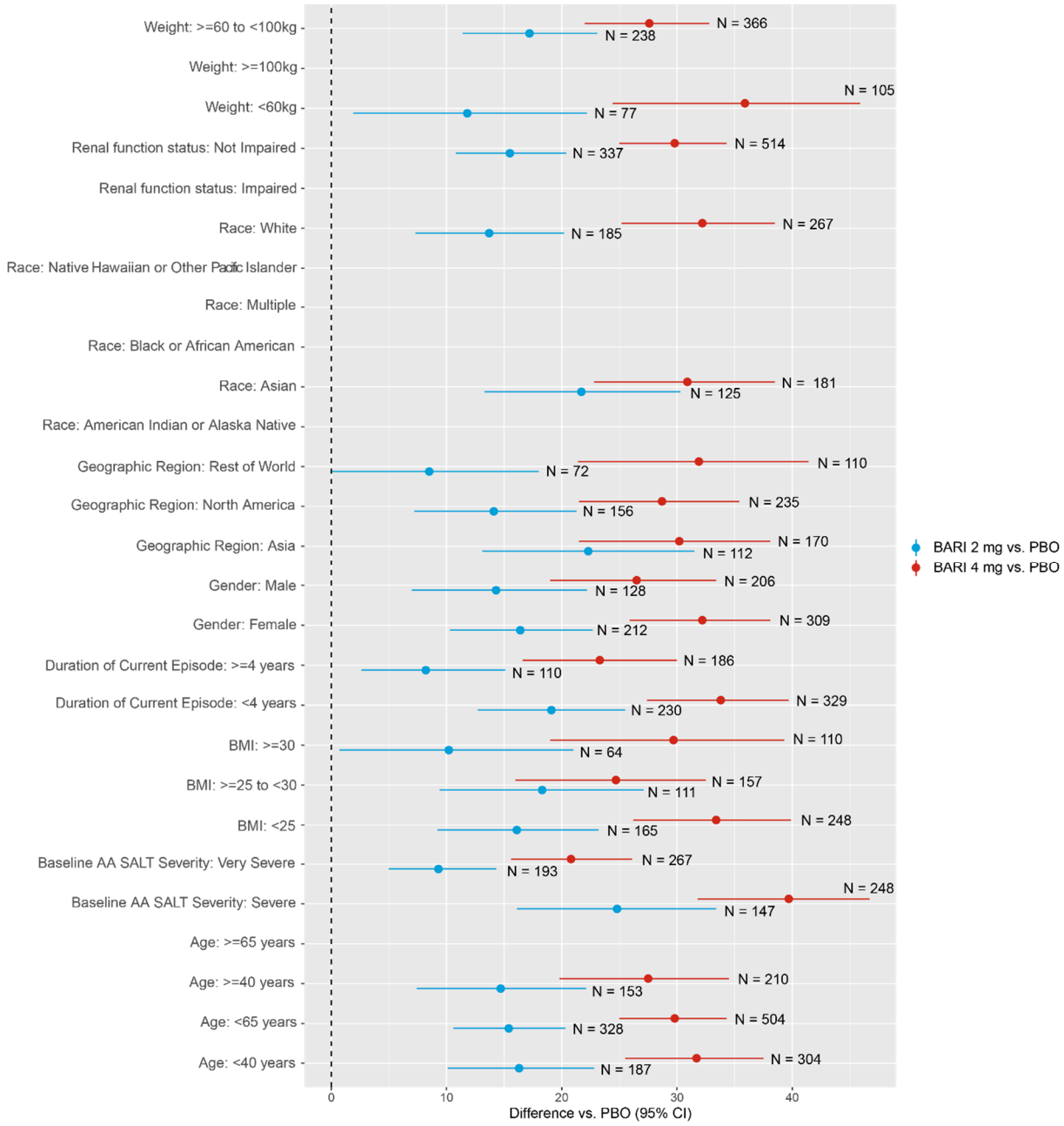
2.7.3.3.3.1 全体集団の部分集団解析の結果

Week 36でSALTスコア20以下を達成した被験者の割合の評価項目に対するベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性の影響を評価するために、JAHO試験第III相部分及びJAIR試験の結果を併合したPooled Week 36 Efficacy Populationを対象として部分集団解析を実施した。本部分集団解析には性別、年齢、体重、BMI、スクリーニング期間の腎機能障害

（eGFR）、人種、地域、ベースラインでの SALT スコア、及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団を含めた。部分集団の詳細は第 2.7.3.1.3.7 項参照。

Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の点推定値は、すべての部分集団で全体集団の結果と一致しており、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群はプラセボ群と比較して高かった。したがって、いずれのベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性による部分集団でも、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg の治療効果の消失又は治療効果に対する好ましくない影響を示唆するエビデンスはなく、質的な交互作用は認められなかった。全体集団の結果と同様に、各部分集団での Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった（図 2.7.3.3-11、表 2.7.3.6-6、表 2.7.3.6-7）。なお、図中の「Renal function status」の「Not Impaired」は eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 以上を、「Impaired」は eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満を示す。

統計学的に有意な投与群－部分集団の交互作用は、スクリーニング期間の腎機能障害の有無による部分集団でのみ認められたが（表 2.7.3.3-15）、腎機能障害を有した集団（eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満）の被験者は全被験者中 6 例と非常に限られていたことから、実際に交互作用があると結論づけるのは難しいと考える。同様に、人種による部分集団でも、一部の集団の被験者数が限られていたことから、交互作用について結論づけるのは難しいと考える。その他の統計学的に有意な投与群－部分集団の交互作用は認められなかった。



Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; BMI = body mass index; CI = confidence interval; N=number of baricitinib patients in each subgroup; PBO = placebo; SALT = Severity of Alopecia Tool.

Note: See 表 2.7.3.3-2 for the number of patients in each subgroup. Whenever a subgroup category is <10% of the full analysis set, the difference between BARI and PBO will not be calculated or included in the figure.

Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-11. 部分集団ごとの、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、Pooled Week 36 Efficacy Population）

表 2.7.3.3-15. Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合での投与群ー部分集団の交互作用（Pooled Week 36 Efficacy population）（部分集団ごと）

Subgroup	Categories	Treatment/Subgroup Interaction p-value[a]
Gender	Male, Female	0.986
Age (years)	<40, ≥40	0.642
	<65, ≥65	0.989
Weight (kg)	<60, ≥60 to <100, ≥100	0.271
BMI (kg/m^2)	<25, ≥25 to <30, ≥30	0.571
Renal function (mL/min/1.73 m^2)	<60, ≥ 60	**<0.001**
Race	Asian, Black or African American, White, Native Hawaiian or other Pacific Islander, American Indian or Alaska native, Multinational	NA
Race[b]	Asian, Black or African American, White, Other	0.499
Geographic region	North America, Asia, Rest of World[c]	0.356
Baseline SALT category	severe, very severe[d]	0.427
Duration of current episode of AA category (years)	<4, ≥4	0.426

Abbreviations: AA = alopecia areata; BMI = body mass index; NA = not applicable; SALT = Severity of Alopecia Tool.

a p-value from logistic regression model.

b Post-hoc analysis conducted on race with a reduced number of categories.

c Asia includes South Korea in Study JAHO and Japan, China, Taiwan, and South Korea in Study JAIR. Rest of World includes Mexico in Study JAHO and Australia, Brazil, Argentina, and Israel in Study JAIR.

d Severe and very severe AA are defined as SALT 50-94% and SALT 95-100%, respectively.

Note: Values in **bold** are statistically significant (p<0.1). The p-value is presented as NA if the model did not converge.

Sources: [redacted]

2.7.3.3.3.2 AA の重症度及び AA 症状の持続期間別の部分集団解析結果

ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間の影響をさらに評価するために、以下のカテゴリー内の部分集団で解析を行った。

- ベースラインでの AA の重症度（重症［SALT スコア 50～94］、極めて重症［SALT スコア 95～100］）
- ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間（4 年未満、4 年以上）

主要評価項目である Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の解析は、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験に組み入れられ、無作為化されたすべての被験者を併合した Pooled Week 36 Efficacy Population を対象として実施した。また、重要な副次評価項目のうち以下の 3 項目の解析を Pooled Week 36 Efficacy Population を対象として実施した。

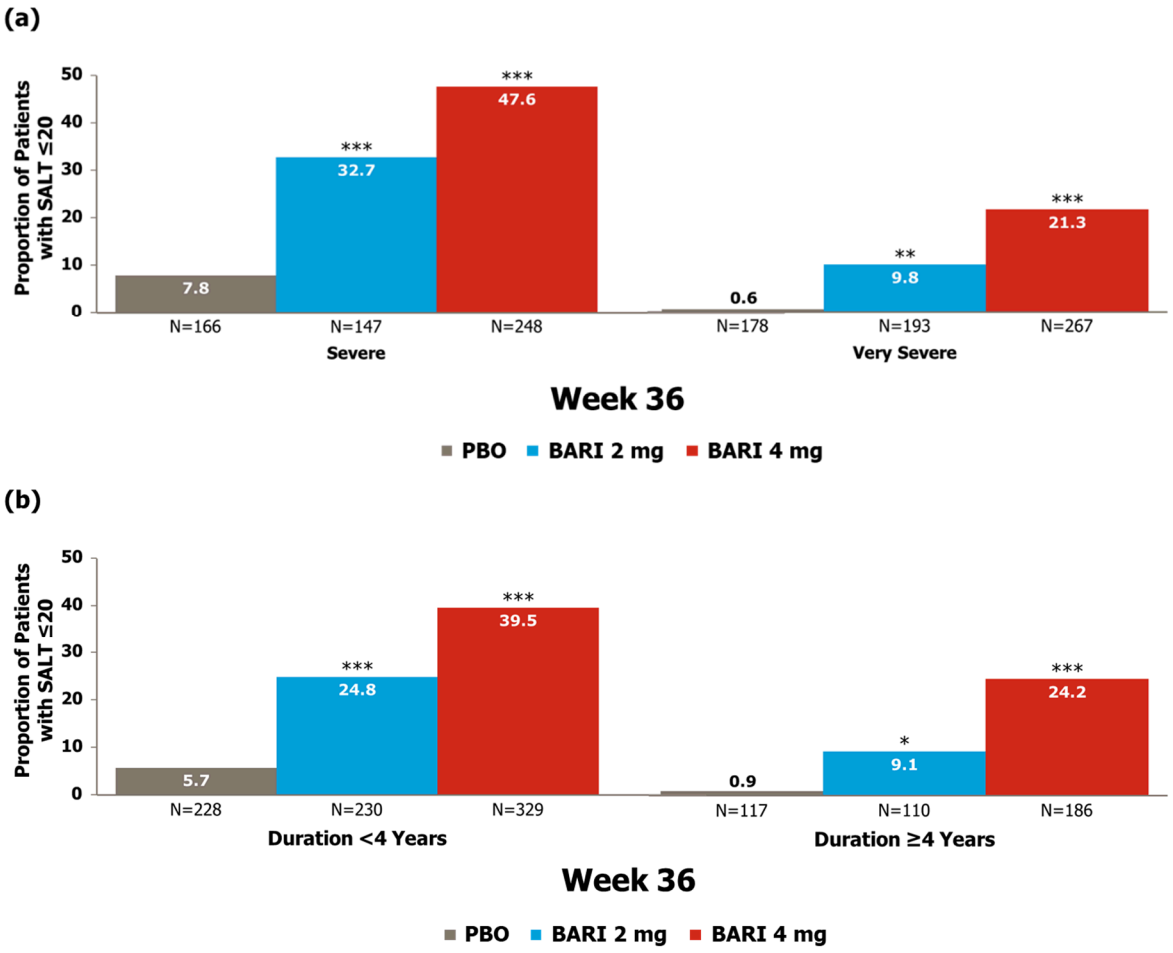
- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合
- Week 36 に ClinRO による睫毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

主要評価項目

Pooled Week 36 Efficacy Population でのベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの AA 症状の持続期間による部分集団での Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合を図 2.7.3.3-12 に示す。

JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験を併合した Pooled Week 36 Efficacy Population では、ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団のいずれでも、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（図 2.7.3.3-12、表 2.7.3.6-8）。併合データ及び個別試験の、ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団のいずれでも、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合で、バリシチニブ 4 mg 群は一貫してバリシチニブ 2 mg 群よりも高い改善を示した。

バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群で、Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、ベースラインでの AA の重症度が重症の部分集団で極めて重症の部分集団と比較して高く、ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間が 4 年未満の部分集団で 4 年以上の部分集団と比較して高かった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation; PBO = placebo; SALT = Severity of Alopecia Tool; Severe = SALT 50-94%; Very severe = SALT 95-100%.
*p-value for baricitinib versus placebo ≤0.05.
**p-value for baricitinib versus placebo ≤0.01.
***p-value for baricitinib versus placebo ≤0.001.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.3-12. Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、Pooled Week 36 Efficacy Population）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）（(a)：重症及び極めて重症の部分集団ごと、(b)：ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間が 4 年未満及び 4 年以上の部分集団ごと）

<u>重要な副次評価項目</u>

Pooled Week 36 Efficacy Population を対象として、ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団で、重要な副次評価項目のうち、以下の 3 項目を評価した。

- Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率
- Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

- Week 36 に ClinRO による瞼毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合

これらの評価項目は、ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団のいずれでも、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。バリシチニブ 2 mg 群では、各評価項目について、以下の部分集団でプラセボ群と比較して高い結果が得られた（表 2.7.3.6-9、表 2.7.3.6-10、表 2.7.3.6-11）。

評価項目	バリシチニブ 2 mg 群でプラセボ群と比較して高いレスポンスが認められた部分集団
Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率	• ベースラインでの AA の重症度：重症及び極めて重症の部分集団 • ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間：4 年未満及び 4 年以上の部分集団
Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合	• ベースラインでの AA の重症度：極めて重症の部分集団のみ • ベースラインでの現在の AA 症状の持続期間：4 年未満及び 4 年以上の部分集団
Week 36 に ClinRO による瞼毛脱毛評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合	• ベースラインでの AA の重症度：極めて重症の部分集団のみ

ベースラインでの AA の重症度及びベースラインでの現在の AA 症状の持続期間による部分集団のいずれでも、これらの評価項目で、バリシチニブ 4 mg 群は一貫してバリシチニブ 2 mg 群よりも高い改善を示した（表 2.7.3.6-9、表 2.7.3.6-10、表 2.7.3.6-11）。

2.7.3.3.4 日本人集団の結果

2.7.3.3.4.1 試験対象集団

JAHO 試験第 II 相部分

JAHO 試験第 II 相部分の日本人集団のベースラインでの人口統計学特性及びベースラインでの疾患特性は第 2.7.6.2.2.2 項に示す。

JAIR 試験

JAIR 試験の日本人集団でのベースラインでの人口統計学的特性、ベースラインでの疾患特性及び前治療の状況は、ほとんどの項目で、全体集団と同様、投与群間でおおむね均衡していた。

日本人集団の症例数は少なかったものの、ベースラインでの SALT スコアは、全体集団と比較して高かった。また、アトピー性皮膚炎の合併を有した被験者の割合が全体集団と比較して高かった（第 2.7.6.3.3 項、表 2.7.6.3-1）。

また、全体集団での前治療の内訳では免疫抑制又は免疫調整薬を用いた全身性治療が 56.8%、局所免疫療法が 24.7%であり、日本人集団での前治療の内訳では免疫抑制又は免疫調整薬を用いた全身性治療が 65.9%、局所免疫療法が 51.2%であった。また、局所免疫療法を除く局所治療は

全体集団では 62.8%であったのに対し日本人集団では 85.4%、光線療法は全体集団では 16.3%であったのに対し日本人集団では 65.9%であった（第 2.7.6.3.3 項、表 2.7.6.3-2）。

2.7.3.3.4.2 有効性の結果

2.7.3.3.4.2.1 JAHO 試験第 II 相部分

日本人集団の症例数（プラセボ群、バリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群、及び 4 mg 群：各 3 例）は限られていたものの、JAHO 試験第 II 相部分の日本人集団では、JAHO 試験第 II 相部分の全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の有効性が認められた。

JAHO 試験第 II 相部分の日本人集団で Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合（主要評価項目）は、JAHO 試験第 II 相部分の全体集団（第 2.7.6.2.2.3.2.1 項）と同様に、バリシチニブ 2 mg 群（1/3 例、33.3%）及び 4 mg 群（2/3 例、66.7%）でプラセボ群（0/3 例）と比較して高かった（第 2.7.6.2.2.6.2 項　表 2.7.6.2.2-25）。その他の主な副次評価項目の結果の詳細は以下を参照。

評価項目	日本人集団の結果	全体集団の結果
Week 16、24 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）を達成した被験者の割合	第 2.7.6.2.2.6.2 項 表 2.7.6.2.2-25	第 2.7.6.2.2.3.2.2 項
Week 12 での SALT スコアのベースラインからの変化率	第 2.7.6.2.2.6.2 項 表 2.7.6.2.2-26	第 2.7.6.2.2.3.2.3 項
Week 24 及び 36 に $SALT_{75}$ を達成した被験者の割合	第 2.7.6.2.2.6.2 項 表 2.7.6.2.2-27	第 2.7.6.2.2.3.2.4 項
Week 24 及び 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合	第 2.7.6.2.2.6.2 項 表 2.7.6.2.2-27	第 2.7.6.2.2.3.2.5 項
Week 16、24 及び 36 に PRO による頭髪評価が 0 又は 1 に改善した被験者の割合	第 2.7.6.2.2.6.2 項 表 2.7.6.2.2-28	第 2.7.6.2.2.3.2.6 項

2.7.3.3.4.2.2 JAIR 試験

JAIR 試験の全体集団と比較した日本人集団の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を示す。その他の評価項目の日本人集団の結果は第 2.7.6.3.4 項参照。

2.7.3.3.4.2.2.1 主要評価項目

####### 2.7.3.3.4.2.2.1.1 Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

日本人集団の症例数は限られていたものの、JAIR 試験の日本人集団で Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、JAIR 試験の全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.3-16）。

表 2.7.3.3-16. Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合（NRI、FAS、全体・日本）（JAIR 試験、投与群別）

Week 36:	全体集団			日本人集団		
	PBO (N=156)	BARI 2-mg (N=156)	BARI 4-mg (N=234)	PBO (N=10)	BARI 2-mg (N=11)	BARI 4-mg (N=20)
Response, n (%) (95% CI)	4 (2.6) (1.0, 6.4)	27 (17.3) (12.2, 24.0)	76 (32.5) (26.8, 38.7)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	3 (27.3) (9.7, 56.6)	9 (45.0) (25.8, 65.8)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	14.7 (8.3, 21.6)	29.9 (23.1, 36.3)	NA	27.3 (-5.6, 56.6)	45.0 (11.3, 65.8)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	7.86 (2.79, 22.17)	19.72 (7.30, 53.30)	NA	7.12 (0.25, >99.99)	20.66 (0.95, >99.99)

Abbreviations: SALT = Severity of Alopecia Tool; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
Primary censoring excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4.2.2.2 重要な副次評価項目

2.7.3.3.4.2.2.2.1 PRO による頭髪評価

日本人集団の症例数は限られていたものの、ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 に PRO による頭髪評価がベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17. ベースラインで PRO による頭髪評価スコアが 3 以上であった被験者のうち、Week 36 に PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、全体・日本）（JAIR 試験、投与群別）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N = 151	BARI 2 mg N = 149	BARI 4 mg N = 215	PBO N = 10	BARI 2 mg N = 11	BARI 4 mg N = 20
Response, n (%) (95% CI)	6 (4.0) (1.8, 8.4)	24 (16.1) (11.1, 22.8)	74 (34.4) (28.4, 41.0)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	2 (18.2) (5.1, 47.7)	5 (25.0) (11.2, 46.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	12.1 (5.4, 19.2)	30.4 (23.0, 37.4)	NA	18.2 (-12.5, 47.7)	25.0 (-6.0, 46.9)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	4.36 (1.77, 10.74)	13.37 (5.75, 31.10)	NA	2.46 (0.05, >99.99)	9.25 (0.41, >99.99)

Abbreviations: PRO = Patient Reported Outcomes; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.

Primary censoring excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline patient-reported scalp hair measurement as factors.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4.2.2.2.2 SALT 関連の重要な副次評価項目

Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

日本人集団の症例数は限られていたものの、Week 16、Week 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でも、全体集団と同様にバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 16 及び 24 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.3-18）。

Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合

日本人集団の症例数は限られていたものの、Week 24、Week 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合は、いずれの時点でも、全体集団と同様にバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 24 及び 36 に SALT スコア 10 以下を達成した被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.3-18）。

Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率

日本人集団での Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率は、全体集団と同様にバリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して大きく SALT スコアが改善した。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 での SALT スコアのベースラインからの変化率が数値的に高かった（表 2.7.3.3-18）。

Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合

日本人集団の症例数は限られていたものの、Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 12 に $SALT_{50}$ を達成した被験者の割合が数値的に高かったが、その差は僅かであった（表 2.7.3.3-18）。

Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合

日本人集団の症例数は限られていたものの、Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 に $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18. SALT 関連の重要な副次評価項目の結果（二値変数：NRI、連続変数：mLOCF、FAS、全体・日本）（JAIR 試験、投与群別）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N = 156	**BARI 2 mg N = 156**	**BARI 4 mg N = 234**	**PBO N =10**	**BARI 2 mg N =11**	**BARI 4 mg N =20**
SALT ≤20 at W16						
Response, n (%) (95% CI)	2 (1.3) (0.4, 4.6)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	41 (17.5) (13.2, 22.9)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	1 (9.1) (1.6, 37.7)	3 (15.0) (5.2, 36.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	7.1 (2.3, 12.5)	16.2 (10.8, 21.7)	NA	9.1 (-19.6, 37.7)	15.0 (-14.4, 36.0)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	6.57 (1.65, 26.21)	17.61 (4.71, 65.84)	NA	0.81 (0.01, 56.24)	4.79 (0.20, >99.99)
SALT ≤20 at W24						
Response, n (%) (95% CI)	2 (1.3) (0.4, 4.6)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	66 (28.2) (22.8, 34.3)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	1 (9.1) (1.6, 37.7)	5 (25.0) (11.2, 46.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	9.6 (4.5, 15.5)	26.9 (20.6, 33.1)	NA	9.1 (-19.6, 37.7)	25.0 (-6.0, 46.9)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	8.47 (2.19, 32.76)	30.65 (8.38, >99.99)	NA	1.53 (0.04, 61.26)	8.04 (0.38, >99.99)
SALT ≤10 at W24						
Response, n (%) (95% CI)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	12 (7.7) (4.5, 13.0)	44 (18.8) (14.3, 24.3)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	1 (9.1) (1.6, 37.7)	3 (15.0) (5.2, 36.0)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	7.1 (2.7, 12.3)	18.2 (12.8, 23.7)	NA	9.1 (-19.6, 37.7)	15.0 (-14.4, 36.0)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	9.38 (1.72, 51.17)	28.21 (5.51, >99.99)	NA	2.63 (0.07, 99.19)	4.90 (0.22, >99.99)
SALT ≤10 at W36						
Response, n (%) (95% CI)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	55 (23.5) (18.5, 29.3)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	2 (18.2) (5.1, 47.7)	5 (25.0) (11.2, 46.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	10.3 (5.3, 16.1)	22.9 (17.1, 28.7)	NA	18.2 (-12.5, 47.7)	25.0 (-6.0, 46.9)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	13.86 (2.59, 74.23)	38.75 (7.56, >99.99)	NA	4.82 (0.13, >99.99)	9.57 (0.41, >99.99)
SALT PCFB at W36						
Number of patients	153	151	230	10	11	20
LSM (SE)	-2.96 (2.723)	-28.21 (2.770)	-47.45 (2.229)	3.79 (11.288)	-42.52 (10.855)	-53.25 (8.085)
LSM Diff (SE) vs.	NA	-25.25 (3.834)	-44.49 (3.482)	NA	-46.31 (15.650)	-57.03 (13.566)

	全体集団			日本人集団		
	PBO N = 156	**BARI 2 mg N = 156**	**BARI 4 mg N = 234**	**PBO N =10**	**BARI 2 mg N =11**	**BARI 4 mg N =20**
PBO						
95% CI vs PBO	NA	(-32.78, -17.72)	(-51.33, -37.65)	NA	(-78.05, -14.57)	(-84.55, -29.52)
$SALT_{50}$ at W12						
Response, n (%) (95% CI)	4 (2.6) (1.0, 6.4)	17 (10.9) (6.9, 16.8)	55 (23.5) (18.5, 29.3)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	2 (18.2) (5.1, 47.7)	4 (20.0) (8.1, 41.6)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	8.3 (2.8, 14.4)	20.9 (14.7, 27.0)	NA	18.2 (-12.5, 47.7)	20.0 (-10.2, 41.6)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	4.63 (1.58, 13.60)	12.94 (4.72, 35.44)	NA	3.70 (0.14, 98.20)	5.86 (0.27, >99.99)
$SALT_{90}$ at W36						
Response, n (%) (95% CI)	1 (0.6) (0.1, 3.5)	13 (8.3) (4.9, 13.7)	50 (21.4) (16.6, 27.1)	0 (0.0) (0.0, 27.8)	2 (18.2) (5.1, 47.7)	5 (25.0) (11.2, 46.9)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	7.7 (3.2, 13.1)	20.7 (15.1, 26.4)	NA	18.2 (-12.5, 47.7)	25.0 (-6.0, 46.9)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	9.90 (1.83, 53.64)	32.55 (6.39, >99.99)	NA	4.82 (0.13, >99.99)	9.57 (0.41, >99.99)

Abbreviations: SALT=Severity of Alopecia Tool; SALTXX=at least XX% improvement from baseline in total SALT score. CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
Primary censoring excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline SALT score as factors.
Sources: [redacted]

2.7.3.3.4.2.2.2.3 ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価

日本人集団の症例数は限られていたものの、ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 に ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して Week 36 で ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合が数値的に高かった（表 2.7.3.3-19）。

日本人集団の症例数は限られていたものの、ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 で ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合は、全体集団と同様に、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。またバリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニ

ブ 2 mg 群と比較して Week 36 で ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合が数値的に高かったが、その差は僅かであった（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-19. ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 36 で ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合（NRI、FAS、ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者、全体・日本）（JAIR 試験、投与群別）

	全体集団			日本人集団		
	PBO N = 112	**BARI 2 mg N = 104**	**BARI 4 mg N = 161**	**PBO N = 8**	**BARI 2 mg N= 8**	**BARI 4 mg N = 15**
ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss 0 or 1 with ≥2-point improvement from Baseline at W36						
Response, n (%) (95% CI)	5 (4.5) (1.9, 10.0)	12 (11.5) (6.7, 19.1)	56 (34.8) (27.9, 42.4)	0 (0.0) (0.0, 32.4)	3 (37.5) (13.7, 69.4)	9 (60.0) (35.7, 80.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	7.1 (-0.3, 15.0)	30.3 (21.4, 38.4)	NA	37.5 (-2.7, 69.4)	60.0 (19.5, 80.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*b	NA	2.56 (0.91, 7.24)	10.30 (4.12, 25.77)	NA	10.81 (0.38, >99.99)	21.75 (0.99, >99.99)
	全体集団			日本人集団		
	PBO N = 90	**BARI 2 mg N = 89**	**BARI 4 mg N = 140**	**PBO N = 6**	**BARI 2 mg N = 6**	**BARI 4 mg N =15**
ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss 0 or 1 with ≥2-point improvement from Baseline at W36						
Response, n (%) (95% CI)	5 (5.6) (2.4, 12.4)	9 (10.1) (5.4, 18.1)	48 (34.3) (26.9, 42.5)	0 (0.0) (0.0, 39.0)	3 (50.0) (18.8, 81.2)	8 (53.3) (30.1, 75.2)
Difference vs. PBO, % (95% CI)*a	NA	4.6 (-3.7, 13.2)	28.7 (18.7, 37.5)	NA	50.0 (0.0, 81.2)	53.3 (7.9, 75.2)
Odds ratio vs. PBO (95% CI)*c	NA	1.88 (0.63, 5.62)	8.10 (3.18, 20.66)	NA	29.89 (0.70, >99.99)	22.91 (0.81, >99.99)

Abbreviations: ClinRO = Clinician-Reported Outcomes; CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NRI = nonresponder imputation.
Primary censoring excludes data collected after permanent study drug discontinuation or data collected at remote visits due to the COVID-19 pandemic.
*a Difference confidence intervals are constructed using Newcombe-Wilson method, without continuity correction. Response confidence intervals are constructed using Wilson method, without continuity correction.
*b Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline ClinRO measure for eyebrow hair loss as factors.
*c Logistic regression analysis with treatment group, geographic region, duration of current episode at Baseline (<4 years vs. >=4 years), and baseline ClinRO measure for eyelash hair loss as factors.
Source: [redacted]

2.7.3.3.4.3 日本人集団の結果の考察及び結論

JAHO 試験第 II 相部分及び JAIR 試験では、ほとんどの有効性評価項目で、日本人集団の結果と全体集団の結果に一貫性がみられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 推奨用法・用量

第 2.5.1 項に示す用法及び用量（案）を裏付ける有効性の結果を以下に示す。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量を裏付ける有効性の結果

2.7.3.4.2.1 有効性

第 III 相プラセボ対照試験である JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の、頭髪の再生についての医療者による評価項目（SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合）及び患者報告アウトカム（PRO による頭髪評価スコアがベースラインから 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 であった被験者の割合）の結果より、重症（頭髪の 50%以上の脱毛）の AA 患者のバリシチニブによる治療には、4 mg 及び 2 mg の用量が支持された。さらに、2 つの用量のうちバリシチニブ 4 mg は、いずれの試験でもその他の主な有効性評価項目で統計学的に有意で臨床的に意味のある AA 症状の改善を示した。その他の主な有効性評価項目には、医師及び患者にとって臨床的に重要な指標である、眉毛及び睫毛の毛髪再生を評価可能な以下の評価項目を含めた。

- SALT 関連評価項目
- PRO による頭髪評価
- ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛評価

眉毛及び睫毛の再生について、バリシチニブ 4 mg 群は JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で一貫してバリシチニブ 2 mg 群よりも高い有効性を示した。バリシチニブ 2 mg では、両試験で一貫した結果が認められなかった。バリシチニブ 4 mg 群とバリシチニブ 2 mg 群の有効性の差は臨床的に意味のある差であった。JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目のいずれでも、バリシチニブ 4 mg 群は 2 mg 群よりも 10%超の高いレスポンスを示した。

<u>効果の発現及び持続</u>

グラフィカルアプローチを用いて多重性を調整した解析には、Week 16 よりも早い時点は含まれていなかったが、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験での PRO による頭髪評価、PRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価、並びに ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価を Week 16 よりも早い時点も含めて多重性を調整せずに評価したところ、バリシチニブ 4 mg 群は、Week 12 以降ではいずれの項目でもプラセボと比較して統計学的に有意な AA 症状の改善を示した（第 2.7.3.3.2.2.1 項、第 2.7.3.3.2.2.3 項、第 2.7.3.3.2.3 項）。また、バリシチニブ 4 mg 群は、JAHO 試験第 III 相部分での $SALT_{90}$ を達成した被験者の割合を除いて、主要評価項目及び重要な副次的評価項目のすべてで、Week 12 からプラセボと比較して統計学的に有意な AA 症状の改善を示した（第 2.7.3.3.2.1 項～第 2.7.3.3.2.2.3 項）。バリシチニブ 2 mg 群は、主要評価項目及び重要な副次的評価項目の多くで、バリシチニブ 4 mg 群よりも後の時点から、プラセボと比較して統計学的に有意な AA 症状の改善を示した（第 2.7.3.3.2.1 項～第 2.7.3.3.2.2.3 項）。

Pooled Week 52 Efficacy Population を対象とした解析結果から、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両方で、Week 52 まで持続的に上昇した。

また、バリシチニブ 4 mg 群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、Week 36 から Week 52 まで、バリシチニブ 2 mg 群と比較して継続して高かった（第 2.7.3.5.1 項）。

<u>部分集団解析の結果</u>

部分集団解析の結果より、ベースラインでの人口統計学的特性及びベースラインでの疾患特性のいずれの部分集団でも、バリシチニブの治療効果の消失又は治療効果に対する好ましくない影響は認められなかった。いずれの部分集団でも、全体集団での有効性結果と一貫して、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の両群で、Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の点推定値はプラセボ群と比較して高かった（第 2.7.3.3.3.1 項）。

Pooled Week 36 Efficacy Population では、ベースラインでの AA の重症度が重症（SALT スコア 50～94）及び極めて重症（SALT スコア 95～100）の部分集団でも、ベースラインでの AA 症状の持続期間が 4 年未満及び 4 年以上の部分集団でも、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群での Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合はプラセボ群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群はいずれの部分集団でも、主要評価項目及びすべての重要な副次評価項目で一貫してバリシチニブ 2 mg 群よりも高い有効性を示した（第 2.7.3.3.3.2 項）。

2.7.3.4.2.2 曝露量－反応関係

母集団 PK モデルから推定された $C_{av,ss}$（average drug concentration under steady state conditions during multiple dosing）を曝露指標とした四分位解析において、有効性の指標とした Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合には明確な曝露依存性が認められ、曝露量－反応相関が確認された。

本解析で、低曝露側の 2 つの四分位群の大半がバリシチニブ 2 mg 投与群の被験者であったのに対し、高曝露側の 2 つの四分位群の大半はバリシチニブ 4 mg 投与群の被験者であった。有効性の指標とした Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、低曝露側の 2 つの四分位群と比較して、高曝露側の 2 つの四分位群では、臨床的に意味のある差を持って高かった。

バリシチニブの薬物動態及び曝露量－反応相関を解析した結果の詳細は第 2.7.2 項に示す。

2.7.3.4.2.3 安全性

AA 患者を対象とした臨床試験で安全性の懸念は新たに特定されず、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群の安全性プロファイルは許容可能なものであった。（詳細は第 2.7.4 項参照）。

2.7.3.4.2.4 日本人の推奨用法・用量を裏付けるデータ

JAIR 試験及び JAHO 試験第 II 相部分では、日本人の被験者数は少なかったものの、日本人集団でも全体集団と一貫して、バリシチニブ 4 mg 群及び 2 mg 群で、プラセボ群を上回る AA 症状の改善が認められた。JAIR 試験では、日本人の被験者数は少なかったが、バリシチニブ 4 mg 群ではバリシチニブ 2 mg 群と比較して高い治療効果が認められた（第 2.7.3.3.4 項）。

また、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められず、日本人に特異的な安全性の懸念はなかった（第 2.7.4 項）。

2.7.3.4.3 推奨用法・用量の結論

バリシチニブ 4 mg 及び 2 mg はいずれも、複数の有効性評価項目でプラセボと比較して臨床的に意味のある有効性を示したが、バリシチニブ 4 mg は、複数の評価項目、被験者集団、及び部分集団で一貫してバリシチニブ 2 mg よりも高い有効性を示し、効果の発現も早かった。

この有効性の結果に加えて、曝露量 - 反応関係及び安全性の結果から、バリシチニブ 4 mg QD 投与は、重症の AA 患者に対して臨床的意義のある AA 症状の改善をもたらす可能性が最も高く、推奨用法・用量として適切であると考える。なお、以下の患者ではバリシチニブ 4 mg 投与時に期待される曝露量を得る目的でバリシチニブ 2 mg QD 投与とする。

- eGFR 30～60 mL/min/1.73 m^2 の腎機能障害を有する患者
- プロベネシド等の、Organic Anion Transporter 3 を強力に阻害する性質を有する薬剤を併用する患者

また、重度の腎機能障害患者にはバリシチニブを投与すべきでない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本項では JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で 52 週間治験薬を投与した Pooled Week 52 Efficacy Population（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）の有効性結果を示す。Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)には以下の被験者を含めた（第 2.7.3.1.3.6 項）。

- JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験 Week 0 でバリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に割り付けられた被験者、かつ
- 主要評価時点（すべての被験者が Week 36 を完了した時点）のデータカットオフ日までに Week 52 の来院を完了した被験者、又は初回の治験薬投与から主要評価時点（すべての被験者が Week 36 を完了した時点）のデータカットオフ日までに 52 週間が経過しており、かつ Week 52 の来院までに試験を中止した被験者

また、Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)には以下の被験者を含めた（第 2.7.3.1.3.6 項）。

- JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験 Week 0 でバリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に割り付けられた被験者、かつ
- Week 52 の来院を完了した被験者、又は初回の治験薬投与から Week 52 の来院までに試験を中止した被験者

なお、JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験で、ベースライン時（Week 0）にバリシチニブ群に割り付けられた被験者は、Week 52 まで同じ用量のバリシチニブ投与を受けた。

JAHO 試験及び JAIR 試験では被験者は最大 200 週までの治験薬投与が可能であるが、Week 0 でバリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に割り付けられた被験者に対して、サブスタディの開始により Week 52 時点において治験実施計画書で定義した条件に従って再割り付けを行うことから、Week 52 以降のデータは本項に含めない。

Pooled Week 52 Efficacy Population に含まれる被験者の内訳

Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)にはバリシチニブ 2 mg 群の 251 例、バリシチニブ 4 mg 群の 378 例を含めた。このうち、主要評価時点のデータカットオフ日までに Week 52 での来院で治験薬投与を完了した被験者はバリシチニブ 2 mg 群で 215 例（85.7%）、バリシチニブ 4 mg 群で 338 例（89.4%）であった。初回の治験薬投与から主要評価時点のデータカットオフ日までに 52 週間が経過していたが、主要評価時点のカットオフ日までに治験薬投与を中止した被験者はバリシチニブ 2 mg 群で 36 例（14.3%）、バリシチニブ 4 mg 群で 40 例（10.6%）であり、主な中止理由は被験者による中止、追跡不能、及び有害事象であった（表 2.7.3.5-1）。

表 2.7.3.5-1. 被験者の内訳（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

Summary of Treatment Disposition　　Page 1 of 1
Pooled Week 52 Efficacy Population
Supplementary Integrated Analysis Set　　PDPM
Week 0 through 52

Completion Status	BARI 2-mg (N=251) n (%)	BARI 4-mg (N=378) n (%)	Total (N=629) n (%)
Completed Week 52 treatment visit	215 (85.7)	338 (89.4)	553 (87.9)
Discontinued Treatment prior to Week 52 visit	36 (14.3)	40 (10.6)	76 (12.1)
Reason for study treatment discontinuation			
Adverse Event	4 (1.6)	11 (2.9)	15 (2.4)
Lack of efficacy	0	4 (1.1)	4 (0.6)
Physician decision	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	1 (0.4)	1 (0.3)	2 (0.3)
Withdrawal by subject	16 (6.4)	17 (4.5)	33 (5.2)
Lost to follow-up	12 (4.8)	5 (1.3)	17 (2.7)
Other	2 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.5)
Screen failure	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Percentages are calculated by n/N*100%.

Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)に含まれる被験者の内訳

Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)にはバリシチニブ 2 mg 群の 340 例、バリシチニブ 4 mg 群の 515 例を含めた。このうち、Week 52 の治験薬投与を完了した被験者はバリシチニブ 2 mg 群で 297 例（87.4%）、バリシチニブ 4 mg 群で 461 例（89.5%）であった。また、Week 52 の来院までに治験薬投与を中止した被験者はバリシチニブ 2 mg 群で 43 例（12.6%）、バリシチニブ 4 mg 群で 54 例（10.5%）であり、主な中止理由は被験者による中止、追跡不能、及び有害事象であった（追加表 2.7.3.5-1）。

追加表 2.7.3.5-1 被験者の内訳（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)）（JAHO 試験第 III 相部分及び JAIR 試験の併合、投与群別）

Summary of Treatment Disposition　　Page 1 of 1
Pooled Week 52 Efficacy Population　　[redacted] 20[redacted]
Supplementary Integrated Analysis Set　　PDPM
Week 0 through 52

Completion Status	BARI 2-mg (N=340) n (%)	BARI 4-mg (N=515) n (%)	Total (N=855) n (%)
Completed Week 52 treatment visit	297 (87.4)	461 (89.5)	758 (88.7)
Discontinued Treatment prior to Week 52 visit	43 (12.6)	54 (10.5)	97 (11.3)
Reason for study treatment discontinuation			
Adverse Event	6 (1.8)	13 (2.5)	19 (2.2)
Lack of efficacy	1 (0.3)	5 (1.0)	6 (0.7)
Physician decision	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Pregnancy	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Protocol deviation	2 (0.6)	2 (0.4)	4 (0.5)
Withdrawal by subject	18 (5.3)	24 (4.7)	42 (4.9)
Lost to follow-up	13 (3.8)	7 (1.4)	20 (2.3)
Other	2 (0.6)	1 (0.2)	3 (0.4)
Screen failure	0	1 (0.2)	1 (0.1)

Notes: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category.
Percentages are calculated by n/N*100%.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

2.7.3.5.1　有効性の持続時間

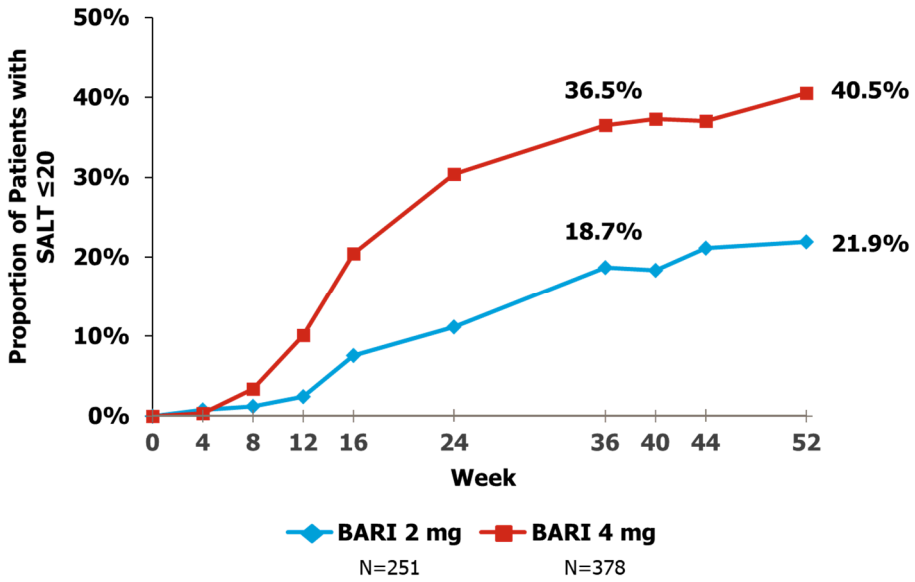
本項では、Pooled Week 52 Efficacy Population を対象として以下の項目を評価した結果を示す。

- Week 52 までの、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合
- Week 52 までの、ClinRO による眉毛脱毛の評価
- Week 52 までの、ClinRO による睫毛脱毛の評価

SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合

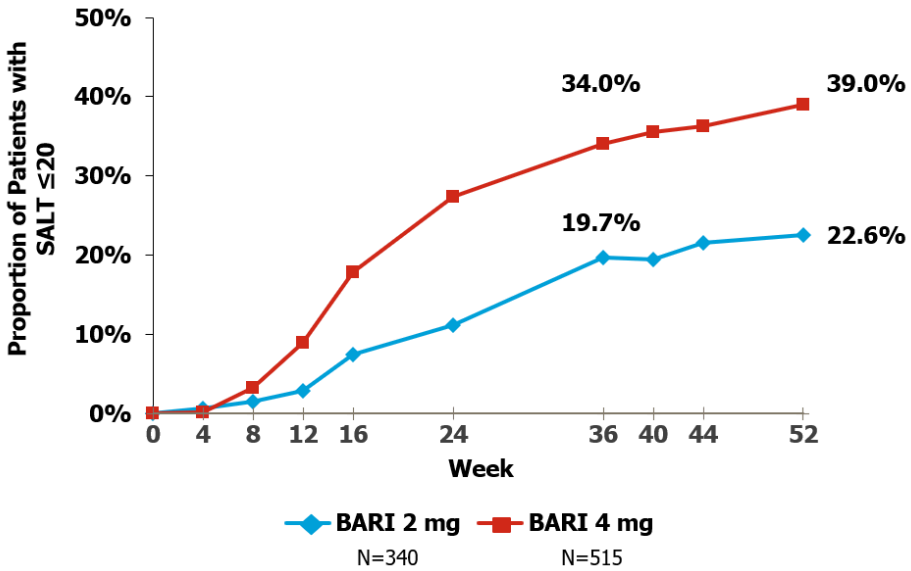
Pooled Week 52 Efficacy Population（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）で、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の両群で、Week 52 にかけて継続して増加した。

Week 36 data cut-off のバリシチニブ 4 mg 群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 19%高かった（図 2.7.3.5-1、表 2.7.3.6-12）。また、Week 52 data cut-off のバリシチニブ 4 mg 群で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群と比較して約 16%高かった（追加図 2.7.3.5-1、追加表 2.7.3.6-1）。



Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation;SALT = Severity of Alopecia Tool.
Source: [redacted]

図 2.7.3.5-1. Week 52 までの、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の経時的変化（NRI）（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)）



Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation;SALT = Severity of Alopecia Tool.
Source: [redacted]

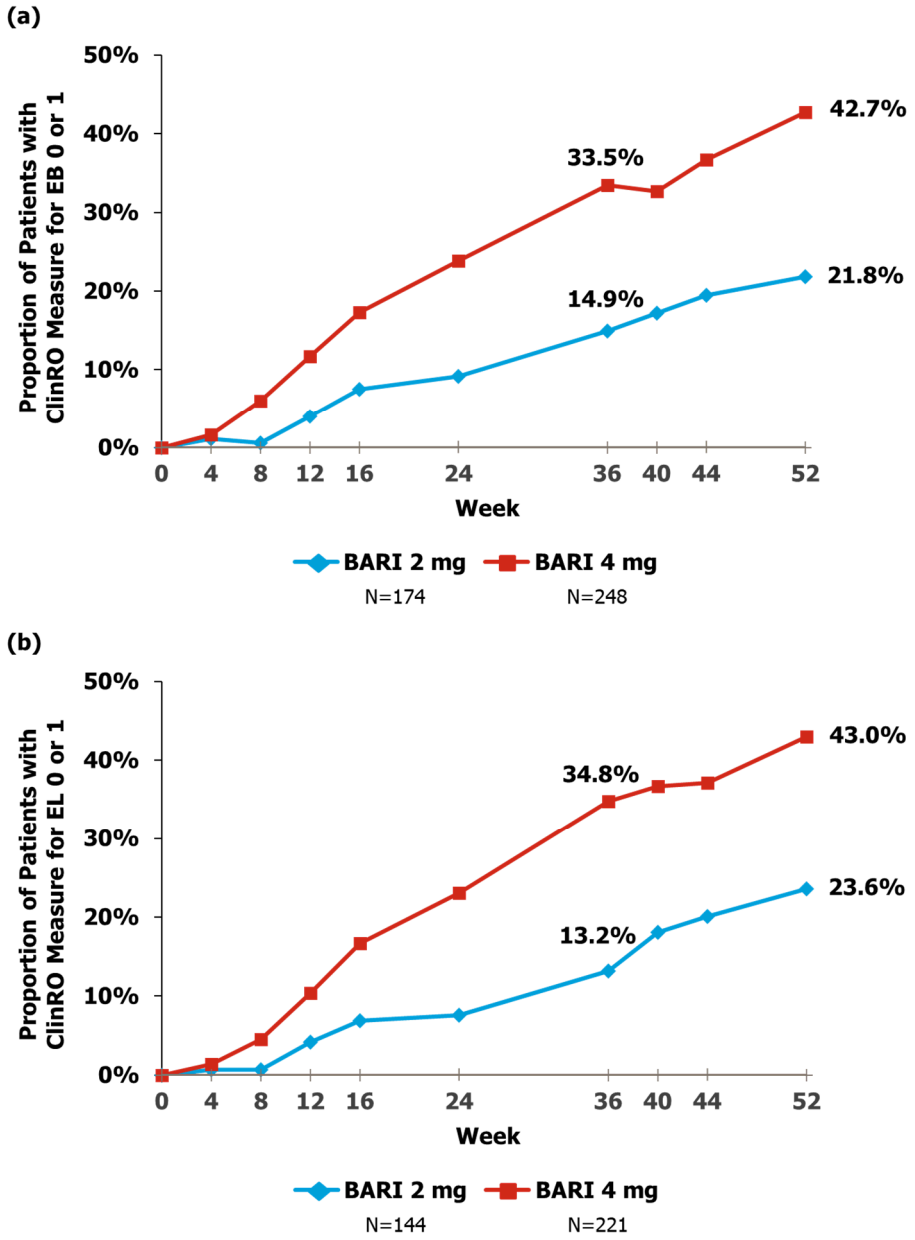
追加図 2.7.3.5-1 Week 52 までの、SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合の経時的変化（NRI）（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)）

ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛の評価

以下の項目で ClinRO による眉毛及び睫毛脱毛を評価した結果、Pooled Week 52 Efficacy Population（Week 36 data cut-off 及び Week 52 data cut-off）で、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でのレスポンダーは Week 52 にかけて継続して増加した（図 2.7.3.5-2、追加図 2.7.3.5-2）。

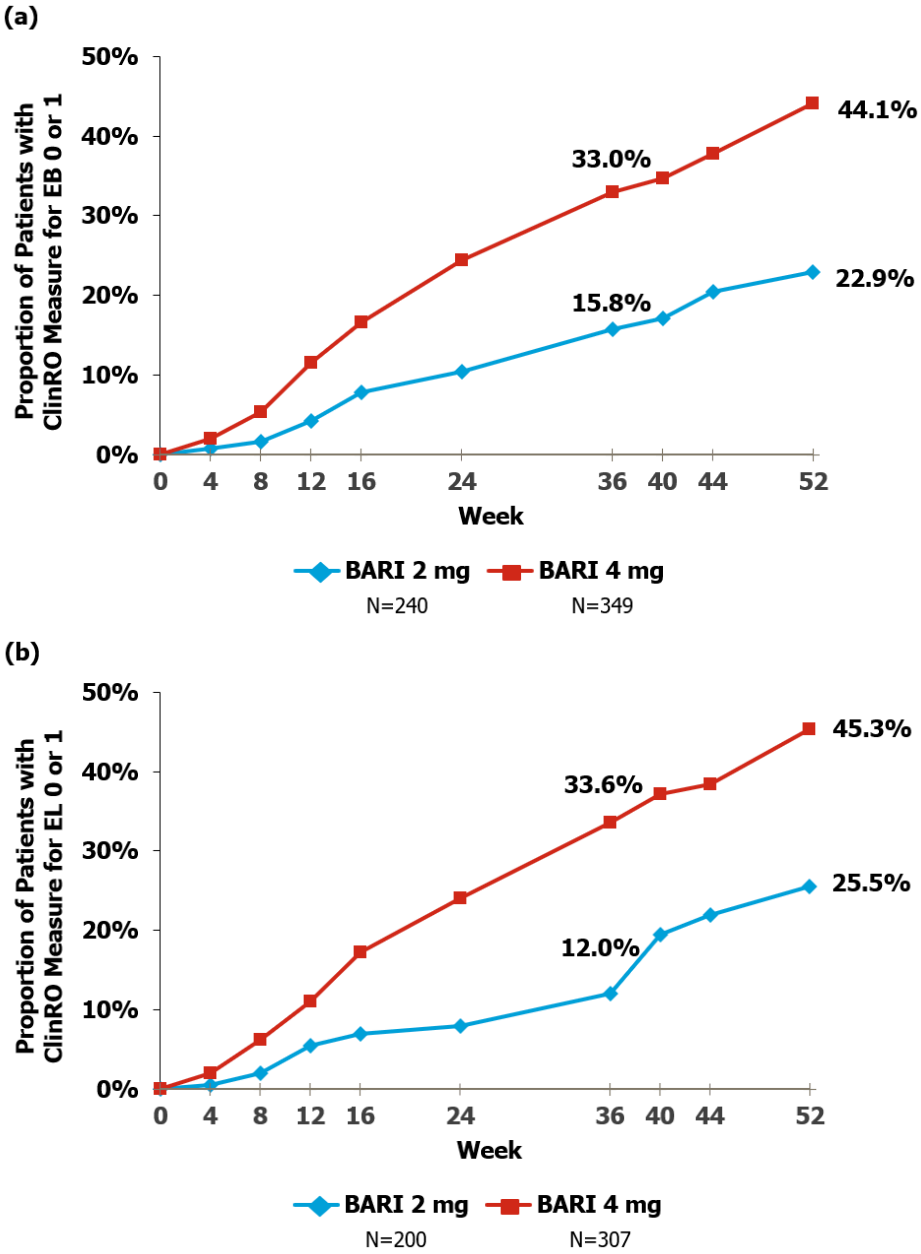
- ベースラインで ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、ClinRO による眉毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合（表 2.7.3.6-13、追加表 2.7.3.6-2）
- ベースラインで ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、ClinRO による睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合（表 2.7.3.6-14、追加表 2.7.3.6-3）

いずれの項目でも、Week 52 でのバリシチニブ 4 mg 群のレスポンダーはバリシチニブ 2 mg 群と比較して約 20%高かった。



Abbreviations: BARI = baricitinib; EB = eyebrow; EL = eyelash; ClinRO = clinician-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: only patients with a score ≥2 at baseline were included in the analyses.
Sources: [redacted]

図 2.7.3.5-2. ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 52 までに ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合（NRI）（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 36 data cut-off)、ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（(a)：ClinRO による眉毛脱毛の評価、(b)：ClinRO による睫毛脱毛の評価、投与群別）



Abbreviations: BARI = baricitinib; EB = eyebrow; EL = eyelash; ClinRO = clinician-reported outcome; N = number of patients in the analysis population; NRI = nonresponder imputation.
Note: only patients with a score ≥2 at baseline were included in the analyses.
Sources: [redacted]

追加図 2.7.3.5-2 ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 52 までに ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 ポイント以上改善し、0 又は 1 となった被験者の割合（NRI）（Pooled Week 52 Efficacy Population (Week 52 data cut-off)、ベースラインで ClinRO による眉毛又は睫毛脱毛の評価スコアが 2 以上であった被験者）（(a)：ClinRO による眉毛脱毛の評価、(b)：ClinRO による睫毛脱毛の評価、投与群別）

【参考文献】

Bjelland, Dahl AA, Haug TT et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77.

Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al; European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol.* 2011;164(1):5-15.

Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. *Biom J.* 2011;53(6):894-913.

Colón EA, Popkin MK, Callies AL, et al. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. *Compr Psychiatry.* 1991;32(3):245-251.

[EMA] European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 4. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf. Published 04 February 2021. Accessed 8 June 2021.

[FDA] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency. Available at: https://www.fda.gov/media/136238/download. Published March 2020. Accessed 8 June 2021.

Gilhar A, Etzioni A, and Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012;366(16):1515-1525.

Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, et al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1539-1545.

Macey J, Kitchen H, Aldhouse NVJ, et al. Dermatologist and Patient Perceptions of Treatment Success in Alopecia Areata and Evaluation of Clinical Outcome Assessments in Japan. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(2):433-447.

Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1(15):e89790.

Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J.* 1975;68(11):1359-1365.

Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):242-246.

Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al; National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(3):440-447.

Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. Published online 2017 Mar 16. Available at: https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11. Accessed: 8 June 2021.

Reid EE, Haley AC, Borovicka JH, et al. Clinical severity does not reliably predict quality of life in women with alopecia areata, telogen effluvium, or androgenic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):e97-e102.

Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29.

Villasante Fricke AC and Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:397-403.

White D, Leach C, Sims R, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with adolescents. *Br J Psychiatry.* 1999;175:452-454.

Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: a measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020a;183(4):702-709.

Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. Development of the Scalp Hair Assessment PRO™ measure for alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2020b;183(6):1065-1072.

Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, et al. Development of Clinician-Reported Outcome (ClinRO) and Patient-Reported Outcome (PRO) Measures for Eyebrow, Eyelash and Nail Assessment in Alopecia Areata. *Am J Clin Dermatol.* 2020c;21(5):725-732.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1　安全性の評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2　安全性の評価に用いた併合解析 6
2.7.4.1.1.3　安全性の集計及び解析方法 9
2.7.4.1.1.3.1　曝露 9
2.7.4.1.1.3.2　有害事象 9
2.7.4.1.1.3.3　その他の重要な有害事象 10
2.7.4.1.1.3.4　事前に規定した注目すべき有害事象 11
2.7.4.1.1.3.5　臨床検査値とバイタルサイン 11
2.7.4.1.1.3.6　解析方法 12
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳及び中止 18
2.7.4.1.2.2　曝露状況の要約 20
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性 22
2.7.4.1.3.2　ベースラインの疾患特性 22
2.7.4.1.4　長期投与時の曝露状況、治験対象集団の人口統計学的特性 25
2.7.4.1.4.1　被験者の内訳 25
2.7.4.1.4.2　全般的な曝露状況 26
2.7.4.1.4.3　人口統計学的特性 27
2.7.4.1.4.4　ベースラインの疾患特性 28
2.7.4.2　有害事象 29
2.7.4.2.1　有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.1　個々の臨床試験での有害事象の要約 29
2.7.4.2.1.2　併合解析セットでの有害事象の要約 34
2.7.4.2.1.3　比較的よく見られる有害事象 36
2.7.4.2.1.3.1　重症度別の有害事象 42
2.7.4.2.1.4　死亡 44
2.7.4.2.1.5　その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.5.1　SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.1.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 51
2.7.4.2.1.6.2　治験薬の投与中断に至った有害事象 60
2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.7.4.2.1.7.1　器官別有害事象の解析 64
2.7.4.2.1.7.2　症候群別有害事象の解析 69
2.7.4.2.1.8　有害事象の結論 72
2.7.4.2.1.9　事前に規定した注目すべき有害事象 73
2.7.4.2.1.9.1　潜在的な日和見感染を含む感染症 73
2.7.4.2.1.9.1.1　感染症（全体） 73
2.7.4.2.1.9.1.2　日和見感染 76
2.7.4.2.1.9.1.3　結核 76
2.7.4.2.1.9.1.4　帯状疱疹（症候群別） 76
2.7.4.2.1.9.1.5　単純ヘルペス（症候群別） 79
2.7.4.2.1.9.1.6　ウイルスの再活性化 81
2.7.4.2.1.9.1.7　結論 81
2.7.4.2.1.9.2　血液学的変化 82

2.7.4.2.1.9.2.1 好中球数 82
2.7.4.2.1.9.2.2 リンパ球数 84
2.7.4.2.1.9.2.3 ヘモグロビン 85
2.7.4.2.1.9.2.4 血小板数 86
2.7.4.2.1.9.2.5 結論 88
2.7.4.2.1.9.3 脂質レベルへの影響 90
2.7.4.2.1.9.3.1 総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）、高比重リポ蛋白（HDL） 90
2.7.4.2.1.9.3.2 トリグリセリド 91
2.7.4.2.1.9.3.3 脂質レベルの変化に関連する有害事象 94
2.7.4.2.1.9.3.4 結論 94
2.7.4.2.1.9.4 主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント 97
2.7.4.2.1.9.4.1 結論 98
2.7.4.2.1.9.5 静脈血栓塞栓関連事象（VTE） 100
2.7.4.2.1.9.6 動脈血栓塞栓関連事象（ATE） 100
2.7.4.2.1.9.7 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状 100
2.7.4.2.1.9.7.1 CPK 増加 100
2.7.4.2.1.9.7.2 筋肉症状に関連する有害事象 104
2.7.4.2.1.9.7.3 結論 105
2.7.4.2.1.9.8 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍 107
2.7.4.2.1.9.8.1 非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍 107
2.7.4.2.1.9.8.2 NMSC 108
2.7.4.2.1.9.8.3 結論 108
2.7.4.2.1.9.9 肝機能異常 110
2.7.4.2.1.9.9.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加 110
2.7.4.2.1.9.9.2 総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の増加 111
2.7.4.2.1.9.9.3 Hy‘s Law の基準に合致した被験者 112
2.7.4.2.1.9.9.4 肝障害に関連する有害事象 114
2.7.4.2.1.9.9.5 結論 114
2.7.4.2.1.9.10 腎機能への影響 114
2.7.4.2.1.9.10.1 クレアチニン 114
2.7.4.2.1.9.10.2 糸球体濾過量 115
2.7.4.2.1.9.10.3 シスタチン C 116
2.7.4.2.1.9.10.4 腎機能に関連する有害事象 118
2.7.4.2.1.9.10.5 結論 118
2.7.4.2.1.9.11 消化管穿孔 121
2.7.4.2.1.9.12 うつ病と自殺／自殺念慮 121
2.7.4.2.1.9.12.1 結論 123
2.7.4.2.1.9.13 アレルギー反応／過敏症 126
2.7.4.2.1.9.13.1 結論 127
2.7.4.2.1.9.14 光線過敏性 129
2.7.4.2.1.9.14.1 結論 129
2.7.4.2.1.10 長期投与時の有害事象 131
2.7.4.2.1.10.1 有害事象の解析 131
2.7.4.2.1.10.1.1 個々の臨床試験での有害事象 131
2.7.4.2.1.10.1.2 併合解析セットでの有害事象 134
2.7.4.2.1.10.1.3 比較的よく見られる有害事象 134
2.7.4.2.1.10.1.4 死亡 142
2.7.4.2.1.10.1.5 その他の重篤な有害事象 142
2.7.4.2.1.10.1.6 その他の重要な有害事象 146

2.7.4.2.1.10.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 146
2.7.4.2.1.10.1.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象 151
2.7.4.2.1.10.1.7 器官別又は症候群別有害事象 153
2.7.4.2.1.10.1.8 事前に規定した注目すべき有害事象 156
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 180
2.7.4.3 臨床検査値の評価 181
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常値 181
2.7.4.3.1.1 生化学的検査 181
2.7.4.3.1.2 血液学的検査 182
2.7.4.3.1.3 免疫グロブリン検査 183
2.7.4.3.1.4 尿検査 184
2.7.4.3.2 結論 185
2.7.4.3.3 長期投与時の臨床検査値の異常値 185
2.7.4.3.3.1 生化学的検査 185
2.7.4.3.3.2 血液学的検査 185
2.7.4.3.3.3 免疫グロブリン 185
2.7.4.3.3.4 尿検査 186
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 187
2.7.4.4.1 血圧、脈拍数、及び体重の変化 187
2.7.4.4.2 結論 188
2.7.4.4.3 長期投与時の血圧、脈拍数、及び体重の変化 190
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 192
2.7.4.5.1 内因性要因 192
2.7.4.5.1.1 腎機能 192
2.7.4.5.1.2 高齢者 192
2.7.4.5.1.3 その他の内因性要因 194
2.7.4.5.2 外因性要因 194
2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較 195
2.7.4.5.3.1 個別試験 195
2.7.4.5.3.2 併合解析 196
2.7.4.5.3.2.1 被験者の内訳及び中止 196
2.7.4.5.3.2.2 曝露状況の要約 197
2.7.4.5.3.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 199
2.7.4.5.3.2.4 有害事象の解析 202
2.7.4.5.3.2.5 事前に規定した注目すべき有害事象 207
2.7.4.5.3.3 長期投与時の安全性 220
2.7.4.5.3.3.1 個別試験 220
2.7.4.5.3.3.2 併合解析 220
2.7.4.5.4 薬物相互作用 238
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 238
2.7.4.5.6 過量投与 239
2.7.4.5.7 薬物乱用 239
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 240
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 240
2.7.4.6 市販後データ 241
2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER） 241
2.7.4.6.2 日本における市販後データ（安全性定期報告） 241

略号一覧

略　　号	用語の説明
AA	alopecia areata：円形脱毛症
AD	atopic dermatitis：アトピー性皮膚炎
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATE	arterial thromboembolic event：動脈血栓塞栓関連事象
BARI	baricitinib：バリシチニブ
BMI	body mass index
CEC	Clinical Event Committee
CFR	Code of Federal Regulations：米国連邦規則集
CI	confidence interval：信頼区間
CPK	creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
CSR	clinical study report：治験総括報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
Ext	extended
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HBcAb	hepatitis B core antibody：B 型肝炎ウイルスコア抗体
HBsAb	hepatitis B surface antibody：B 型肝炎ウイルス表面抗体
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポ蛋白
HLT	high-level term ：高位語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
IgE	Immunoglobulin E：免疫グロブリン E
IgM	Immunoglobulin M：免疫グロブリン M
IR	incidence rate：発現率
IRD	incidence rate difference：発現率の差
IRR	incidence rate ratio：発現率比
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポ蛋白
LLN	lower limit of normal：基準範囲下限
LLOD	lower limit of detection：検出下限
LLT	lowest level term：下層語
MACE	major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント

略　　号	用語の説明
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NCEP	National Cholesterol Education Program：全米コレステロール教育プログラム
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：定期的ベネフィット・リスク評価報告
PC	placebo-controlled：プラセボ対照
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PT	preferred term：基本語
PYR	100 patient-years at risk：リスク人年
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
SALT	Severity of Alopecia Tool
SMQ	standardized MedDRA queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
STAT	signal transducers and activators of transcription
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬の投与開始後に生じたもしくは悪化した、あらゆる好ましくない医療上のできごと。必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
VTE	venous thromboembolic event：静脈血栓塞栓関連事象

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本承認事項一部変更申請（以下、本申請）に用いた臨床試験（評価資料）の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

円形脱毛症（alopecia areata：AA）に対するバリシチニブの安全性は、以下の 2 試験で評価した。

- 日本を含む国際共同第 II／III 相プラセボ対照 JAHO 試験
- 日本を含む国際共同第 III 相プラセボ対照 JAIR 試験

試験のデザインの特徴は、第 2.7.3.1.1 項に要約する。また、試験デザイン及び方法の詳細は、各試験の第 2.7.6 項に記載する。

本項では、2 試験の併合解析による安全性評価の結果を示す。個々の試験における安全性の結果は第 2.7.6 項に示す。

第 II／III 相試験（JAHO 試験）

JAHO 試験は、operationally シームレスデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 II／III 相試験であった。

Period 2：二重盲検投与期間（36 週間）

第 II 相部分は、被験者 110 例をプラセボ群あるいはバリシチニブ 1 mg 群、2 mg 群又は 4 mg 群に 1:1:1:1 の比で無作為に割り付けた。第 II 相部分の被験者を対象に第 III 相部分で検討するバリシチニブの用量を特定するための中間解析を実施し、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg が選択された。これに伴い、バリシチニブ 1 mg 群に割り付けられた被験者は、バリシチニブの投与量を 4 mg に変更した。

第 III 相部分は、被験者 654 例をプラセボ群あるいはバリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に 2:2:3 の比で無作為に割り付けた。

Period 3：長期投与期間（68 週間）

第 II 相部分及び第 III 相部分に組み入れられた被験者は、Week 36 の投与を完了した後、長期投与期間に移行した。以下のとおり Week 52 まで治験薬を連日投与した。

- ベースライン時にバリシチニブ群に無作為割付された被験者は、同じ用量で Week 52 まで治験薬を連日投与した。
- ベースライン時にプラセボ群に無作為割付された被験者は、Week 36 の有効性に基づき、Week 52 まで治験薬を連日投与した。
  - Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、プラセボの投与を継続した。
  - Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に 1:1 の比で無作為に再割付した。

Week 52 以降の治験薬投与は、第 2.7.6 項に示す。

第 III 相試験（JAIR 試験）

JAIR 試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験であった。

Period 2：二重盲検投与期間（36 週間）

被験者 546 例をプラセボ群あるいはバリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に 2:2:3 の比で無作為に割り付けた。

Period 3：長期投与期間（68 週間）

被験者は、Week 36 の投与を完了した後、長期投与期間に移行した。以下のとおり Week 52 まで治験薬を連日投与した。

- ベースライン時にバリシチニブ群に無作為割付された被験者は、同じ用量で Week 52 まで治験薬を連日投与した。
- ベースライン時にプラセボ群に無作為割付された被験者は、Week 36 の有効性に基づき、Week 52 まで治験薬を連日投与した。
  - Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者は、プラセボの投与を継続した。
  - Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成できなかった被験者は、バリシチニブ 2 mg 群又は 4 mg 群に 1:1 の比で無作為に再割付した。

Week 52 以降の治験薬投与は、第 2.7.6 項に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	I4V-MC-JAHO		I4V-MC-JAIR
添付資料番号	第 5.3.5.1.1 項（第 II 相部分）及び第 5.3.5.1.2 項（第 III 相部分）		第 5.3.5.1.3 項
資料区分	評価資料		評価資料
試験の種類	国際共同第 II/III 相試験		国際共同第 III 相試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験		多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
投与期間	最長 200 週間（二重盲検投与期間：36 週間、長期投与期間：68 週間、ブリッジング投与期間：96 週間）		
	I4V-MC-JAHO の第 II 相部分	**I4V-MC-JAHO の第 III 相部分**	**I4V-MC-JAIR**
主要目的	● 第 III 相部分のバリシチニブの用量を Week 12 での中間解析により決定すること ● 決定した第 III 相部分のバリシチニブの用量の適切性を Week 36 での解析により確認すること	● Week 36 で SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合に関して、バリシチニブ 4 mg 又は 2 mg がプラセボよりも優れているとの仮説を検証すること	
主要評価項目	Week 36 に AA-IGA が 2 ポイント以上改善し、AA-IGA（0 又は 1）[a] を達成した被験者の割合	Week 36 に SALT スコア 20 以下を達成した被験者の割合	
無作為化された被験者数	110 例、うち日本人 12 例	654 例、日本人を含まない	546 例、うち日本人 41 例
投与群	● プラセボ（28 例、うち日本人 3 例） ● バリシチニブ 1 mg[b]（28 例、うち日本人 3 例） ● バリシチニブ 2 mg（27 例、うち日本人 3 例） ● バリシチニブ 4 mg（27 例、うち日本人 3 例）	● プラセボ（189 例） ● バリシチニブ 2 mg（184 例） ● バリシチニブ 4 mg（281 例）	● プラセボ（156 例、うち日本人 10 例） ● バリシチニブ 2 mg（156 例、うち日本人 11 例） ● バリシチニブ 4 mg（234 例、うち日本人 20 例）
割付比 [c]	プラセボ群：バリシチニブ 1 mg 群：2 mg 群：4 mg 群＝1：1：1：1	プラセボ群：バリシチニブ 2 mg 群：4 mg 群＝2：2：3	
実施地域	米国及び日本	米国、韓国、及びメキシコ	米国、日本、中国、台湾、韓国、オーストラリア、ブラジル、アルゼンチン、及びイスラエル
データカットオフ日	20■年■月 ■日（Week 36）、20■年■月■日（併合解析）	20■年■月■日（Week 36、併合解析） 20■年■月■日（Week 52、併合解析）	20■年■月 ■日（Week 36、併合解析） 20■年■月 ■日（Week 52、併合解析）
試験実施状況	継続中	継続中	継続中

a　AA-IGA（0 又は 1）は SALT スコア 20 以下と同義である（第 2.7.6.2.2 項）

b　第 II 相部分の被験者を対象に第 III 相部分で検討するバリシチニブの用量を特定するための中間解析を実施し、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg が選択された。これに伴い、バリシチニブ 1 mg 群に割り付けられた被験者は、バリシチニブの投与量を 4 mg に変更した。

c　二重盲検投与期間の開始時の割付比を示す。Week 36 以降の割付については第 2.7.6.2.1 項（JAHO 試験）及び第 2.7.6.3.1 項（JAIR 試験）を参照。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価に用いた併合解析

バリシチニブの AA に関する安全性評価は、以下の 5 種類の併合解析結果を用いて実施した。それぞれの併合解析について、日本人集団での解析も実施した。本項では、特に記載のない限り、全体集団での併合解析の結果を示した。5 種類の併合解析の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。なお、併合解析は、Week 36 のデータカットオフ時点で得られた安全性併合データ（Week 36 data cut-off）及び Week 52 のデータカットオフ時点で得られた安全性併合データ（Week 52 data cut-off）を用いて行った。

BARI AA placebo-controlled analysis set (BARI AA PC)

BARI AA PC は、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg の安全性をプラセボと比較すること並びにバリシチニブ 2 mg と 4 mg の安全性を比較することを目的に、JAHO 試験及び JAIR 試験の 36 週間の二重盲検投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を対象にプラセボ、バリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為割付された被験者のデータを併合した。

Extended BARI 2-mg and 4-mg AA dose comparison analysis set (Ext BARI AA)

Ext BARI AA は、バリシチニブ 2 mg と 4 mg の長期安全性を比較することを目的に、BARI AA PC のデータに加え、データカットオフ日までの JAHO 試験及び JAIR 試験の長期投与期間を対象にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に無作為割付された被験者のデータを併合した。長期投与期間のデータには最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間は含むが、用量変更時（被験者がプラセボ又は割り付けられたバリシチニブ用量から他のバリシチニブ用量に変更又は再割付された後）に打ち切りとした。なお、Week 52 data cut-off では、データカットオフ日までの JAHO 試験及び JAIR 試験の長期投与期間を対象にプラセボ、バリシチニブ 2 mg 及び 4 mg に無作為割付された被験者のデータを併合した。

All BARI AA analysis set (All BARI AA)

All BARI AA は、AA 患者でのバリシチニブの安全性を評価するため、JAHO 試験及び JAIR 試験の試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えによりバリシチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者のデータを併合した。これには、最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間及び JAHO 試験の第 II 相部分でバリシチニブ 1 mg に無作為割付された被験者のデータが含まれる。

All BARI 4-mg AA analysis set (All BARI 4-mg AA)

All BARI 4-mg AA では、AA 患者でのバリシチニブ 4 mg の安全性を評価するため、JAHO 試験及び JAIR 試験の試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えによりバリシチニブ 4 mg を 1 回以上投与されたすべての被験者のデータを併合した。これには、最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間が含まれる。

All BARI 2-mg AA analysis set (All BARI 2-mg AA)

All BARI 2-mg AA では、AA 患者でのバリシチニブ 2 mg の安全性を評価するため、JAHO 試験及び JAIR 試験の試験期間を問わず、無作為割付又はプラセボからの切り替えによりバリシチニブ 2 mg を 1 回以上投与されたすべての被験者のデータを併合した。これには、最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間が含まれる。

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた併合解析の内訳

	BARI AA PC	Ext BARI AA	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
Studies included	JAHO and JAIR				
Time Period	36 weeks	Starting from randomization up to the data cutoff date. Includes all patients who were exposed to PBO [a], BARI 2-mg or 4-mg dose from randomisation until dose or treatment change.	Includes all patients who were exposed to any BARI dose at any time during the studies either from randomisation or from switch or rescue from PBO.	Includes all patients who were exposed to BARI 2-mg at any time during the studies either from randomisation or from switch or rescue from treatment other than BARI 2-mg.	Includes all patients who were exposed to BARI 4-mg at any time during the studies either from randomisation or from switch or rescue from treatment other than BARI 4-mg.
Purpose	Enable PBO comparison with baricitinib 2-mg and 4-mg. Enable dose-comparison between 2-mg and 4-mg; based on the 36-week data.	Enable an assessment of long-term exposure to placebo [a] and baricitinib 2-mg or 4-mg. Enable dose-comparison between 2-mg and 4-mg.	Enable the identification of more unusual or rare events in patients treated with any dose of baricitinib that might require further evaluation and discussion.	Enable an assessment of potential safety differences in patients primarily exposed to baricitinib 2-mg compared with patients exposed to any dose of baricitinib (All BARI AA).	Enable an assessment of potential safety differences in patients primarily exposed to baricitinib 4-mg compared with patients exposed to any dose of baricitinib (All BARI AA).
Treatment Groups	PBO, BARI 2-mg, BARI 4-mg	PBO [a],BARI 2-mg, BARI 4-mg. Data censored at dose or treatment change.	BARI 1-mg, BARI 2-mg, BARI 4-mg.	BARI 2-mg	BARI 4-mg
Treatment Comparisons	BARI 2-mg vs PBO, BARI 4-mg vs PBO, BARI 4-mg vs BARI 2-mg	BARI 4-mg vs BARI 2-mg	NA	NA	NA

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; Ext = extended; PBO = placebo; PC = placebo-controlled.
a Extended PBO will be provided at the time of Week 52 data cut-off.

2.7.4.1.1.3 安全性の集計及び解析方法

本項では、併合解析の安全性の集計及び解析方法を記載した。併合解析における安全性の集計及び解析方法の詳細は、併合解析計画書（第 5.3.5.3.2 項）を参照のこと。各試験の安全性の集計及び解析方法は、各試験の統計解析計画書を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.1 曝露

総曝露は、AA 患者を対象とした評価資料の 2 試験のいずれかで治験薬を 1 回以上投与された被験者の曝露データから算出した。

2.7.4.1.1.3.2 有害事象

有害事象の定義及び集計対象期間

治験薬投与後に発現した事象又は治験薬投与前と比較して重症度が悪化した事象を treatment-emergent adverse event（TEAE）と定義した。TEAE の集計は、治験薬投与期間及び最長 30 日間の追跡期間を対象とした。treatment-emergent の判定には、下層語（lowest level term：LLT）を用いた。

有害事象の標準化に際し医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。併合解析及び各試験で用いた MedDRA の version は以下のとおり。

- 併合解析（Week 52 data cut-off）、JAHO 試験第 III 相部分（Week 52 data cut-off）、及び JAIR 試験（Week 52 data cut-off）：MedDRA version 24.0
- 併合解析（Week 36 data cut-off）、JAHO 試験第 III 相部分（Week 36 data cut-off）、及び JAIR 試験（Week 36 data cut-off）：MedDRA version 23.1
- JAHO 試験第 II 相部分：MedDRA version 22.1

また、有害事象の日本語への翻訳には、対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition：MedDRA/J）を使用した。有害事象は、特に記載のない限り、基本語（preferred term：PT）で記載し、器官別大分類（system organ class：SOC）別・PT 別に集計した。同一の投与群で同一の有害事象を複数回発現した被験者は、各 PT で 1 例とカウントした。また、有害事象（SOC）の発現例については、同一の SOC 内の有害事象（PT）を複数発現した被験者は、当該 SOC の発現例としては 1 例として集計した。

有害事象の判定

すべての有害事象に対して、治験担当医師の判定に基づく以下の情報を収集した。

- 重症度

  有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。
- 治験薬との関連

  治験薬との因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価し、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

- 重篤性

  本項では ICH E2A（ICH E2A 1995）及び 21 米国連邦規則集（Code of Federal Regulations：CFR）312.32 (a)（CFR 2010）に基づき以下の基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として評価した。

  - 死に至るもの
  - 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
  - 生命を脅かすもの（死の危険にさらされていた）
  - 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
  - 先天異常／先天性欠損を来すもの
  - その他の治験担当医師が医学的に重要と判断した状態

2.7.4.1.1.3.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象を評価した。

治験薬の投与中止

以下のいずれかが認められた場合は、治験薬の投与を中止することとした。

- 各試験の治験実施計画書に規定した臨床検査値異常
- 妊娠
- 悪性腫瘍
- B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）デオキシリボ核酸（DNA）が定量下限超
- 併用禁止薬の使用
- 静脈血栓塞栓関連事象（venous thromboembolic event：VTE）
- 治験薬の投与を中止する必要があると治験担当医師が判断した有害事象

治験薬の投与中断

治験担当医師が臨床的に必要であると判断した場合は、治験薬の投与を中断できることとした。治験薬の投与中断に至る可能性がある臨床検査値異常は以下のとおりである。

- 白血球数<2000/μL
- 好中球絶対数<1000/μL
- リンパ球数<500/μL
- 血小板数<75000/μL
- 推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 40 mL/min/1.73 m^2 未満（スクリーニング時に eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の場合）
- eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満（スクリーニング時に eGFR が 40 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満の場合）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase：ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase ：AST）>基準範囲上限（upper limit of normal：ULN）の 5 倍
- ヘモグロビン<8 g/dL

治験薬の投与中断に至る可能性がある有害事象は以下のとおりである。

- 症状を伴う帯状疱疹
- 治験薬の投与を中断する必要があると治験担当医師が判断する感染症
- VTE の臨床的特徴が認められる
- 自殺念慮又は何らかの自殺関連行動

詳細な治験薬の投与中断及び中止基準は、各試験の治験実施計画書を参照のこと。

- JAHO 試験第 III 相部分 CSR（第 5.3.5.1.2 項）Protocol (e)
- JAIR 試験 CSR（第 5.3.5.1.3 項）Protocol (d)

2.7.4.1.1.3.4 事前に規定した注目すべき有害事象

文献で知られている情報、バリシチニブの作用機序、関節リウマチ（RA）患者及びアトピー性皮膚炎（AD）患者でのバリシチニブの安全性プロファイル並びに AA 患者での第 II 相試験の安全性結果に基づき、以下に示す有害事象を注目すべき有害事象として事前に設定し、本項で評価した。

- 潜在的な日和見感染を含む感染症
- 血液学的変化（好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数）
- 脂質レベルへの影響（総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド）
- 主要な心血管イベント（major adverse cardiovascular events：MACE）
- VTE
- 動脈血栓塞栓関連事象（arterial thromboembolic event：ATE）
- クレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase：CPK）増加及び筋肉症状
- 非黒色腫皮膚癌（non-melanoma skin cancer：NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍
- 肝機能異常（ALT、AST、ビリルビン、及び ALP）
- 腎機能への影響（クレアチニン、糸球体濾過量、及びシスタチン C）
- 消化管穿孔
- うつ病と自殺／自殺念慮
- アレルギー反応／過敏症
- 光線過敏性

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況を表 2.7.4.7-1 に、各事象の定義及び評価方法を表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.1.1.3.5 臨床検査値とバイタルサイン

治験薬投与後の臨床検査値及びバイタルサインの二値変数の解析期間には、治験薬の投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を含めた。連続変数（ベースラインからの変化量など）の解析期間は、治験薬の投与期間とし、追跡調査期間は含めないこととした。これらの検査項目を連続変数として解析する場合は治験実施計画書で規定されていない測定を含めず、二値変数として解析する場合は治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含めた。

臨床検査値

併合解析の結果を用いて、血液学的検査、生化学的検査、尿検査、及び免疫グロブリン検査の結果を評価した。解析には国際単位を用いた。

一部の項目は、事前に規定した注目すべき有害事象と関連付けて検討した（表 2.7.4.7-2）。

異常高値及び異常低値を評価した。また、ベースラインからの変化量（平均値）の結果も要約した。

ベースライン値及び治験薬投与後の来院が 1 回以上ある被験者を対象に、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の各来院時及び最終観測値への変化量をボックスプロットで表した。

バイタルサイン及び身体所見

バイタルサイン及び身体所見の検査項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体重とし、測定値を用いて解析した。バイタルサインの評価では、併合解析の結果を用いて、治験薬投与後に認められた異常高値及び異常低値を評価した。

2.7.4.1.1.3.6 解析方法

解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety population：以下 Safety）は、治験薬を 1 回以上投与され、かつ、治験薬投与後の最初の来院時に「追跡不能」の理由で試験を中止しなかったすべての被験者とした。

ベースライン及び治験薬投与後の定義

「ベースライン」及び「治験薬投与後」の定義を併合解析セット別に表 2.7.4.1-3 に示す。

表 2.7.4.1-3　各安全性指標のベースライン及び治験薬投与後の定義（併合解析セット別）

併合解析セット	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
BARI AA PC	注目すべき有害事象を含む TEAE	治験薬の初回投与前の全期間	Week 36 時の最終データロック： ・治験薬の初回投与日から Week 36 の治験薬投与又は治験薬の最終投与後 30 日のいずれか早い時点まで
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	治験薬の初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）	Week 36 時の最終データロック： ・治験薬の初回投与後から Week 36 の治験薬投与又は治験薬の最終投与後 30 日のいずれか早い時点までの測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインの評価時点ごとの解析、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	治験薬の初回投与前又は初回投与日の治験実施計画書で規定された最終測定	・治験薬の初回投与後から Week 36 来院までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした
Ext BARI AA	注目すべき有害事象を含む TEAE	治験薬の初回投与前の全期間	・治験薬の初回投与日から、治験薬の最終投与後 30 日、バリシチニブの用量変更、又はデータカットオフ日のいずれか早い時点まで
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	治験薬の初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）	・治験薬の初回投与日から、治験薬の最終投与後 30 日、バリシチニブの用量変更、又はデータカットオフ日のいずれか早い時点までの測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインの評価時点ごとの解析、ベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	治験薬の初回投与前又は初回投与日の治験実施計画書で規定された最終測定	・治験薬の初回投与後から最終来院時又はバリシチニブの用量変更のいずれか早い時点までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした

併合解析セット	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
All BARI AA	注目すべき有害事象を含む TEAE	バリシチニブに割り付けられた場合： ・バリシチニブの初回投与前の全期間 プラセボに割り付けられた場合： ・バリシチニブの初回投与開始の前日	・バリシチニブの初回投与日からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの初回投与日からバリシチニブの最終投与後 30 日まで
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	バリシチニブに割り付けられた場合： ・バリシチニブの初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む） プラセボに割り付けられた場合： ・バリシチニブの初回投与開始前の治験実施計画書で規定された又は規定外の最終の欠測でない測定	・バリシチニブの初回投与後からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブの最終投与後 30 日までの測定（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	バリシチニブの初回投与前の治験実施計画書で規定された欠測でない最終測定	・バリシチニブの初回投与後から、バリシチニブ投与期間の最終来院時までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く） 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした

併合解析セット	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
All BARI 2-mg AA	注目すべき有害事象を含む TEAE	バリシチニブ 2 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 2 mg の初回投与前の全期間 プラセボ、バリシチニブ 1 mg 又は 4 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 2 mg の初回投与開始の前日	・バリシチニブ 2 mg の初回投与日からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブ 2 mg の初回投与日からバリシチニブの最終投与後 30 日までのいずれか早い時点
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	バリシチニブ 2 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 2 mg の初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む） プラセボ、バリシチニブ 1 mg 又は 4 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 2 mg の初回投与開始前の治験実施計画書で規定された又は規定外の最終の欠測でない測定	・バリシチニブ 2 mg の初回投与後からデータカットオフ日まで、バリシチニブ 2 mg の最終投与後 30 日まで、又はバリシチニブの用量変更までの測定のいずれか早い時点（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	バリシチニブ 2 mg の初回投与前の治験実施計画書で規定された欠測でない最終測定	・バリシチニブ 2 mg の初回投与後から、バリシチニブ 2 mg 投与期間の最終来院時までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く）、又はバリシチニブの用量変更までの測定のいずれか早い時点 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした

併合解析セット	安全性指標	ベースライン	治験薬投与後
All BARI 4-mg AA	注目すべき有害事象を含む TEAE	バリシチニブ 4 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 4 mg の初回投与前の全期間 プラセボ、バリシチニブ 1 mg 又は 2 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 4 mg の初回投与開始の前日	・バリシチニブ 4 mg の初回投与日からデータカットオフ日まで、又はバリシチニブ 4 mg の初回投与日からバリシチニブの最終投与後 30 日までのいずれか早い時点
	治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、重篤な有害事象	該当せず	
	治験薬投与後に認められた臨床検査高値及び低値の要約（CTCAE 及び NCEP シフトの要約を含む）、バイタルサイン、治験薬投与後の C-SSRS のシフト、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最小値／最大値から治験薬投与後の最小値／最大値への変化量	バリシチニブ 4 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 4 mg の初回投与前（投与前のベースライン測定を含む）の全期間（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む） プラセボ、バリシチニブ 1 mg 又は 2 mg に割り付けられた場合： ・バリシチニブ 4 mg の初回投与開始前の治験実施計画書で規定された又は規定外の最終の欠測でない測定	・バリシチニブ 4 mg の初回投与後からデータカットオフ日までの測定、又はバリシチニブ 4 mg の最終投与後 30 日までの測定のいずれか早い時点（治験実施計画書で規定された測定及び規定外の測定を含む）
	臨床検査値及びバイタルサインのベースラインの最終観測値から治験薬投与後の最終観測値への変化量	バリシチニブ 4 mg の初回投与前の治験実施計画書で規定された欠測でない最終測定	・バリシチニブ 4 mg の初回投与後から、バリシチニブ 4 mg 投与期間の最終来院時までの治験実施計画書で規定された測定（追跡調査来院を除く）、又はバリシチニブの用量変更までの測定のいずれか早い時点 早期中止来院は、治験実施計画書で規定された来院とみなした

略号：AA = 円形脱毛症、BARI = バリシチニブ、C-SSRS = コロンビア自殺評価スケール、CTCAE = 有害事象共通用語規準、NA = 該当なし、NCEP = 全米コレステロール教育プログラム、PC = プラセボ対照
Source: iSAP■Table 4.3

投与群間比較の解析方法

二値変数

二値変数の群間比較は、試験で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し、Mantel-Haenszel オッズ比及び 95%CI を示した。オッズ比は、バリシチニブによる治療を分子に、プラセボを分母として算出した。試験間のオッズ比の均一性を確認するために Breslow-Day 検定を行った。

連続変数

連続変数の変化量の平均値の群間差は、投与群、試験、及び連続共変量としてベースライン値を含む共分散分析モデル（ANCOVA）（Type III 平方和）を用いて評価した。

有害事象の発現率

曝露量で調整した発現率（exposure-adjusted incidence rate：IR）は、観察期間での 100 人年あたりのイベントを発現した被験者数（100 patient-years at risk：PYR［リスク人年］）として算出し、各イベントごとに発現日を観察期間の打ち切りとした。リスク人年は、解析対象期間として治験薬の投与期間及び最終投与後最長 30 日までの追跡調査期間を含めた曝露期間を用いて算出した。有害事象を発現した被験者の曝露期間は、有害事象の発現時点で終了とした。有害事象を発現していない被験者の曝露期間は、解析対象期間が終了するまでとした。各発現率のポアソン分布の 95% CI を算出した。投与群間の比較は、発現率の差（incidence rate difference：IRD）とその 95% CI を基に行った。IRD とその 95% CI は、試験で調整した Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。試験と投与群を説明因子とし、イベントまでの時間をオフセット変数としたポアソン回帰モデルで算出した発現率比（incidence rate ratio：IRR）とその 95% CI を示した。

統計学的有意水準

安全性の結果は記述的に要約することを主としており、事前に定められた仮説がない限り、検定の p 値及び信頼区間は注意すべき安全性シグナルを検出する手段として用い、結果を解釈した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳及び中止

安全性評価に用いた併合解析セット（Week 36 data cut-off）での被験者の内訳及び治験薬投与中止の概要は以下のとおり。

- BARI AA PC では、大部分の被験者が二重盲検投与期間を完了し、いずれかの理由で治験薬の投与を中止した被験者の割合はバリシチニブ群でプラセボ群と比較して低かった（表 2.7.4.1-4）。
- Ext BARI AA では、いずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.1-5）。

各併合解析セットでの被験者の内訳の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.3 に示す。有害事象による治験薬の投与中止の詳細は、第 2.7.4.2.1.6.1 項に示す。なお、各 JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験での被験者の内訳及び中止の概要は第 2.7.6 項に示す。

表 2.7.4.1-4 被験者の内訳及び治験薬投与の中止（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC）

	36 Week Placebo-Controlled BARI AA		
	PBO N=371	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540
Permanently discontinued study drug prior to Week 36, n (%)	42 (11.3)	33 (9.0)	37 (6.9)
Reason for permanent discontinuation from study drug, n (%)			
Adverse Event	6 (1.6)	7 (1.9)	10 (1.9)
Death	0	0	0
Lack of efficacy	2 (0.5)	0	4 (0.7)
Lost to follow-up	9 (2.4)	9 (2.5)	4 (0.7)
Physician decision	0	1 (0.3)	0
Pregnancy	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Protocol deviation	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
Site terminated by sponsor	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	21 (5.7)	12 (3.3)	17 (3.1)
Withdrawal due to caregiver circumstances	0	0	0
Other	2 (0.5)	2 (0.8)	0

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.
Source: [redacted]

表 2.7.4.1-5 被験者の内訳及び中止（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1243	BARI 2 mg N=551	BARI 4 mg N=889
Ongoing on BARI, n (%)	142 (38.9)	324 (60.0)	927 (74.6)	303 (55.0)	624 (70.2)
Switched treatments, n (%)	150 (41.1)	106 (19.6)	71 (5.7)	146 (26.5)	96 (10.8)
Permanently discontinued from BARI, n (%)	73 (20.0)	110 (20.4)	245 (19.7)	102 (18.5)	169 (19.0)
Reason for permanent discontinuation from BARI, n (%)					
Adverse Event	9 (2.5)	17 (3.1)	28 (2.3)	9 (1.6)	20 (2.2)
Death	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	5 (1.4)	13 (2.4)	31 (2.5)	14 (2.5)	21 (2.4)
Lost to follow-up	14 (3.8)	11 (2.0)	28 (2.3)	14 (2.5)	16 (1.8)
Physician decision	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
Pregnancy	0	2 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)
Protocol deviation	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)
Site terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	24 (6.6)	30 (5.6)	65 (5.2)	28 (5.1)	41 (4.6)
Withdrawal due to caregiver circumstances	0	0	0	0	0
Other	18 (4.9)	35 (6.5)	83 (6.7)	32 (5.8)	66 (7.4)

Abbreviations: All BARI AA includes BARI 1-mg, 2-mg and 4-mg doses; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.

Source: [redacted]

2.7.4.1.2.2 曝露状況の要約

安全性評価に用いた併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での治験薬の曝露状況の概要は以下のとおり（表 2.7.4.1-6）。

AA 患者 1243 例がバリシチニブ 1、2、又は 4 mg を 1 回以上投与された。

- バリシチニブの総曝露量は 1229.5 人年であった。
  - 1 mg の総曝露量は 14.6 人年：28 例
  - 2 mg の総曝露量は 447.7 人年：551 例
  - 4 mg の総曝露量は 767.3 人年：889 例
- バリシチニブを 52 週間以上投与された被験者は 641 例であった。
  - 2 mg を 52 週間以上投与された被験者：216 例
  - 4 mg を 52 週間以上投与された被験者：377 例

なお、併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での曝露量の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.1 に示す。

表 2.7.4.1-6　曝露状況の要約（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off								
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA			
	PBO N=371	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1243	BARI 1 mg N=28	BARI 2 mg N=551	BARI 4 mg N=889
Mean days exposure (SD)	239.4 (49.68)	240.8 (50.16)	245.8 (39.24)	355.3 (115.51)	393.9 (129.30)	361.3 (168.18)	190.0 (49.24)	296.8 (146.31)	315.2 (167.79)
Weeks of Exposure, n (%)									
>0	371 (100)	365 (100)	540 (100)	365 (100)	540 (100)	1243 (100)	28 (100)	551 (100)	889 (100)
≥4	369 (99.5)	360 (98.6)	536 (99.3)	360 (98.6)	536 (99.3)	1223 (98.4)	28 (100)	533 (96.7)	856 (96.3)
≥8	363 (97.8)	353 (96.7)	533 (98.7)	353 (96.7)	533 (98.7)	1203 (96.8)	28 (100)	511 (92.7)	831 (93.5)
≥12	357 (96.2)	349 (95.6)	528 (97.8)	349 (95.6)	528 (97.8)	1169 (94.0)	27 (96.4)	490 (88.9)	795 (89.4)
≥16	351 (94.6)	348 (95.3)	523 (96.9)	348 (95.3)	523 (96.9)	1129 (90.8)	26 (92.9)	469 (85.1)	759 (85.4)
≥24	341 (91.9)	341 (93.4)	514 (95.2)	341 (93.4)	514 (95.2)	1056 (85.0)	23 (82.1)	430 (78.0)	682 (76.7)
≥36	270 (72.8)	260 (71.2)	403 (74.6)	332 (91.0)	501 (92.8)	957 (77.0)	6 (21.4)	380 (69.0)	595 (66.9)
≥52				198 (54.2)	332 (61.5)	641 (51.6)	0	216 (39.2)	377 (42.4)
≥76				19 (5.2)	73 (13.5)	177 (14.2)	0	23 (4.2)	91 (10.2)
≥104				6 (1.6)	11 (2.0)	37 (3.0)	0	6 (1.1)	11 (1.2)
Total patient-years	243.2	240.6	363.4	355.0	582.4	1229.5	14.6	447.7	767.3

Abbreviations: BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time.

Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Source: [redacted]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC 及び All BARI AA での人口統計学的特性の評価結果は以下のとおり。

- 各併合解析セットでの人口統計学的特性は、投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.4.1-7）。
  - 組み入れ基準（男性 60 歳以下、女性 70 歳以下）を反映して、65 歳以上の高齢者の割合は低かった。
  - 女性の割合が男性と比べて高かった。疫学研究報告では、AA の発現割合に男女差は示されていない（Villasante Fricke and Miteva 2015）。男性と比べて女性の方が AA 治療に対する関心が強いことによるものと考えられる。
  - 北米地域、アジア地域から組み入れた被験者数が、その他の地域と比べて多かったことを反映して、民族の割合は、白人、アジア人の順に高かった。

なお、併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC 及び All BARI AA での人口統計学的特性の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.2 に示す。

JAHO 試験及び JAIR 試験での被験者のベースラインの人口統計学的特性の概要は、第 2.7.6 項に示す。

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC 及び All BARI AA でのベースラインの疾患特性の評価結果は以下のとおり。

- 各併合解析セットでの被験者のベースラインの疾患特性は、投与群間でおおむね均衡した（表 2.7.4.1-8）。安全性解析対象集団の代表的なベースラインの疾患特性は、以下のとおりであった。
  - 極めて重症（SALT スコア 95 以上）の AA 患者の割合は、50%以上であった。
  - 現在の AA の症状が持続している期間の平均値は、プラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群でバリシチニブ 4 mg 群と比べてわずかに長かった。しかし、AA の症状が持続している期間が 4 年未満の被験者、4 年以上の被験者の割合は、投与群間で同様であった。
  - アトピー素因を有する被験者の割合は 36%以上であった。

なお、併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC 及び All BARI AA でのベースラインの疾患特性の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.2 に示す。また、既存疾患の詳細及び既往歴の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.2 に示す。

JAHO 試験及び JAIR 試験での被験者のベースラインの疾患特性の概要は、第 2.7.6 項に示す。

表 2.7.4.1-7　主な人口統計学的特性（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1243	BARI 2 mg N=551	BARI 4 mg N=889
Age N-obs	371	365	540	1243	551	889
Age (years), mean (SD)	37.5 (12.8)	38.7 (13.0)	37.4 (13.2)	37.9 (13.0)	38.6 (13.0)	37.3 (13.0)
<65 years, n (%)	364 (98.1)	352 (96.4)	529 (98.0)	1214 (97.7)	535 (97.1)	868 (97.6)
≥65 years, n (%)	7 (1.9)	13 (3.6)	11 (2.0)	29 (2.3)	16 (2.9)	21 (2.4)
<40 years, n (%)	212 (57.1)	196 (53.7)	316 (58.5)	704 (56.6)	294 (53.4)	524 (58.9)
≥40 years, n (%)	159 (42.9)	169 (46.3)	224 (41.5)	539 (43.4)	257 (46.6)	365 (41.1)
Gender N-obs	371	365	540	1243	551	889
Male, n (%)	149 (40.2)	132 (36.2)	207 (38.3)	474 (38.1)	202 (36.7)	346 (38.9)
Female, n (%)	222 (59.8)	233 (63.8)	333 (61.7)	769 (61.9)	349 (63.3)	543 (61.1)
Race N-obs	370	363	539	1240	549	886
Asian, n (%)	132 (35.7)	128 (35.3)	185 (34.3)	436 (35.2)	195 (35.5)	314 (35.4)
Black or African American, n (%)	37 (10.0)	22 (6.1)	49 (9.1)	102 (8.2)	34 (6.2)	78 (8.8)
White, n (%)	188 (50.8)	203 (55.9)	285 (52.9)	664 (53.5)	304 (55.4)	465 (52.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander, n (%)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.2)
American Indian or Alaska native, n (%)	8 (2.2)	5 (1.4)	9 (1.7)	18 (1.5)	7 (1.3)	14 (1.6)
Multiracial, n (%)	4 (1.1)	3 (0.8)	10 (1.9)	16 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.5)
Geographic Region N-obs	371	365	540	1243	551	889
North America, n (%)	181 (48.8)	178 (48.8)	257 (47.6)	605 (48.7)	259 (47.0)	442 (49.7)
Asia, n (%)	115 (31.0)	115 (31.5)	173 (32.0)	396 (31.9)	172 (31.2)	289 (32.5)
Rest of World, n (%)	75 (20.2)	72 (19.7)	110 (20.4)	242 (19.5)	120 (21.8)	158 (17.8)
Weight N-obs	371	365	540	1243	551	889
Weight (kg), mean (SD)	74.8 (19.1)	73.5 (17.0)	74.4 (16.5)	74.4 (17.6)	74.0 (17.1)	74.5 (17.9)
BMI N-obs	370	365	540	1242	551	888
BMI (kg/m^2), mean (SD)	26.3 (5.9)	26.1 (5.3)	26.4 (5.3)	26.4 (5.5)	26.3 (5.3)	26.3 (5.6)

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Source: [redacted]

表 2.7.4.1-8　ベースラインの疾患特性（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1243	BARI 2 mg N=551	BARI 4 mg N=889
Duration from onset of AA N-obs	371	365	540	1243	551	889
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	12.58 (10.97)	12.85 (10.96)	11.91 (11.04)	12.40 (11.01)	12.44 (10.83)	12.22 (10.82)
Duration of current AA episode N-obs	371	365	540	1243	551	889
Duration of current AA episode (years), mean (SD)	4.02 (4.50)	4.13 (5.40)	3.70 (3.37)	3.91 (4.32)	4.03 (4.93)	3.92 (3.95)
<4 years, n (%)	245 (66.0)	248 (67.9)	343 (63.5)	815 (65.6)	376 (68.2)	563 (63.3)
≥4 years, n (%)	126 (34.0)	117 (32.1)	197 (36.5)	428 (34.4)	175 (31.8)	326 (36.7)
Age of onset of AA N-obs	371	365	540	1243	551	889
Age of onset of AA (years), mean (SD)	24.9 (14.72)	25.9 (14.76)	25.4 (14.95)	25.4 (14.77)	26.1 (14.92)	25.1 (14.77)
<18 years, n (%)	147 (39.6)	123 (33.7)	191 (35.4)	447 (36.0)	188 (34.1)	328 (36.9)
≥18 years, n (%)	224 (60.4)	242 (66.3)	349 (64.6)	796 (64.0)	363 (65.9)	561 (63.1)
SALT score N-obs	371	365	540	1243	551	889
SALT score, mean (SD)	85.3 (17.48)	86.3 (18.13)	85.0 (18.05)	85.8 (17.80)	86.4 (17.62)	86.0 (17.75)
Severe (SALT score of 50-94), n (%)	177 (47.7)	155 (42.5)	262 (48.5)	565 (45.5)	238 (43.2)	404 (45.4)
Very severe (SALT score of 95-100), n (%)	194 (52.3)	210 (57.5)	278 (51.5)	678 (54.5)	313 (56.8)	485 (54.6)
Atopic background[a] N-obs	371	365	540	1243	551	889
Yes, n (%)	148 (39.9)	144 (39.5)	197 (36.5)	487 (39.2)	224 (40.7)	341 (38.4)
No, n (%)	223 (60.1)	221 (60.5)	343 (63.5)	756 (60.8)	327 (59.3)	548 (61.6)
Classified as universalis N-obs	371	365	540	1243	551	889
Yes, n (%)	155 (41.8)	166 (45.5)	247 (45.7)	559 (45.0)	243 (45.2)	398 (44.8)
No, n (%)	216 (58.2)	199 (54.5)	293 (54.3)	684 (55.0)	302 (54.8)	491 (55.2)
Classified as ophiasis N-obs	371	365	540	1243	551	889
Yes, n (%)	26 (7.0)	32 (8.8)	51 (9.4)	110 (8.9)	46 (8.3)	81 (9.1)
No, n (%)	345 (93.0)	333 (91.2)	489 (90.6)	1133 (91.2)	505 (91.7)	808 (90.9)

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

a Atopic background is defined as 'medical history of, or on-going Atopic Dermatitis, or allergic rhinitis, or conjunctivitis, or allergic asthma.'

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Source: [redacted]

2.7.4.1.4 長期投与時の曝露状況、治験対象集団の人口統計学的特性

安全性評価に用いた併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA の結果を示す。

2.7.4.1.4.1 被験者の内訳

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での被験者の内訳及び治験薬投与中止の概要を示す（追加表 2.7.4.1-1）。Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）でいずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者の割合にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。治験薬投与中止の理由で最も多い「その他」の内訳は、主に試験手順（Week 76 でのノンレスポンダーの治験中止［第 2.7.6.2.1 項及び第 2.7.6.3.1 項］）による中止であった。

追加表 2.7.4.1-1 被験者の内訳及び中止（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1244	BARI 2 mg N=564	BARI 4 mg N=951
Ongoing on BARI, n (%)	70 (19.2)	229 (42.4)	708 (56.9)	198 (35.1)	510 (53.6)
Switched treatments, n (%)	152 (41.6)	96 (17.8)	39 (3.1)	154 (27.3)	64 (6.7)
Permanently discontinued from BARI, n (%)	143 (39.2)	215 (39.8)	497 (40.0)	212 (37.6)	377 (39.6)
Reason for permanent discontinuation from BARI, n (%)					
Adverse Event	10 (2.7)	21 (3.9)	35 (2.8)	12 (2.1)	25 (2.6)
Death	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	11 (3.0)	31 (5.7)	70 (5.6)	28 (5.0)	51 (5.4)
Lost to follow-up	16 (4.4)	14 (2.6)	37 (3.0)	18 (3.2)	23 (2.4)
Physician decision	1 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.3)
Pregnancy	0	2 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)
Protocol deviation	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)
Site terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	32 (8.8)	43 (8.0)	90 (7.2)	37 (6.6)	62 (6.5)
Withdrawal due to caregiver circumstances	0	0	0	0	0
Other	71 (19.5)	101 (18.7)	252 (20.3)	111 (19.7)	209 (22.0)

Abbreviations: AA = alopecia areata; All BARI AA includes BARI 1-mg, 2-mg and 4-mg doses; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.
Source: [redacted]
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

2.7.4.1.4.2 全般的な曝露状況

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での治験薬の曝露状況の概要は以下のとおり（追加表 2.7.4.1-2）。

AA 患者 1244 例がバリシチニブ 1、2、又は 4 mg を 1 回以上投与された。

- バリシチニブの総曝露量は 1668.4 人年であった。
  - 1 mg の総曝露量は 14.6 人年：28 例
  - 2 mg の総曝露量は 576.7 人年：564 例
  - 4 mg の総曝露量は 1079.2 人年：951 例
- バリシチニブを 52 週間以上投与された被験者は 898 例であった。
  - 2 mg を 52 週間以上投与された被験者：308 例
  - 4 mg を 52 週間以上投与された被験者：564 例

なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での曝露量の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.1 に示す。

追加表 2.7.4.1-2 曝露状況の要約（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off					
	Extended BARI AA		All BARI AA			
	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1244	BARI 1 mg N=28	BARI 2 mg N=564	BARI 4 mg N=951
Mean days exposure (SD)	402.4 (169.33)	487.5 (195.29)	489.9 (209.88)	190.0 (49.24)	373.5 (170.76)	414.5 (209.40)
Weeks of Exposure, n (%)						
>0	365 (100)	540 (100)	1244 (100)	28 (100)	564 (100)	951 (100)
≥4	360 (98.6)	536 (99.3)	1234 (99.2)	28 (100)	558 (98.9)	940 (98.8)
≥8	353 (96.7)	533 (98.7)	1218 (97.9)	28 (100)	546 (96.8)	930 (97.8)
≥12	349 (95.6)	528 (97.8)	1204 (96.8)	27 (96.4)	537 (95.2)	916 (96.3)
≥16	348 (95.3)	523 (96.9)	1197 (96.2)	26 (92.9)	534 (94.7)	898 (94.4)
≥24	341 (93.4)	514 (95.2)	1169 (94.0)	23 (82.1)	520 (92.2)	848 (89.2)
≥36	332 (91.0)	502 (93.0)	1115 (89.6)	6 (21.4)	476 (84.4)	732 (77.0)
≥52	254 (69.6)	432 (80.0)	898 (72.2)	0	308 (54.6)	564 (59.3)
≥76	67 (18.4)	230 (42.6)	586 (47.1)	0	91 (16.1)	293 (30.8)
≥104	20 (5.5)	68 (12.6)	158 (12.7)	0	24 (4.3)	85 (8.9)
Total patient-years	402.1	720.7	1668.4	14.6	576.7	1079.2

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time. Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

2.7.4.1.4.3 人口統計学的特性

併合解析セット（Week 52 data cut-off）All BARI AA での人口統計学的特性を要約する（追加表 2.7.4.1-3）。

なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）All BARI AA での人口統計学的特性の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.2 に示す。

追加表 2.7.4.1-3 主な人口統計学的特性（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（All BARI AA）

	Week 52 data cut-off		
	All BARI AA	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	All Doses N=1244	**BARI 2 mg N=564**	**BARI 4 mg N=951**
Age N-obs	1244	564	951
Age (years), mean (SD)	37.9 (13.00)	38.6 (13.15)	37.5 (13.01)
<65 years, n (%)	1214 (97.6)	545 (96.6)	929 (97.7)
≥65 years, n (%)	30 (2.4)	19 (3.4)	22 (2.3)
<40 years, n (%)	704 (56.6)	303 (53.7)	556 (58.5)
≥40 years, n (%)	540 (43.4)	261 (46.3)	395 (41.5)
Gender N-obs	1244	564	951
Male, n (%)	474 (38.1)	202 (35.8)	371 (39.0)
Female, n (%)	770 (61.9)	362 (64.2)	580 (61.0)
Race N-obs	1241	562	948
Asian, n (%)	436 (35.1)	197 (35.1)	336 (35.4)
Black or African American, n (%)	102 (8.2)	36 (6.4)	82 (8.6)
White, n (%)	665 (53.6)	313 (55.7)	500 (52.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander, n (%)	4 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.2)
American Indian or Alaska native, n (%)	18 (1.5)	7 (1.2)	15 (1.6)
Multiracial, n (%)	16 (1.3)	6 (1.1)	13 (1.4)
Geographic Region N-obs	1244	564	951
North America, n (%)	606 (48.7)	263 (46.6)	462 (48.6)
Asia, n (%)	396 (31.8)	174 (30.9)	309 (32.5)
Rest of World, n (%)	242 (19.5)	127 (22.5)	180 (18.9)
Weight N-obs	1244	564	951
Weight (kg), mean (SD)	74.34 (17.591)	73.87 (17.081)	74.52 (17.796)
BMI N-obs	1243	564	950
BMI (kg/m^2), mean (SD)	26.35 (5.523)	26.28 (5.349)	26.35 (5.593)

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.
Percentages are calculated by n/N-obs*100%.
Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.
If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
Source: [redacted]

2.7.4.1.4.4 ベースラインの疾患特性

併合解析セット（Week 52 data cut-off）All BARI AA でのベースラインの疾患特性を要約する（追加表 2.7.4.1-4）。

なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）All BARI AA でのベースラインの疾患特性の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.2 に示す。

追加表 2.7.4.1-4 ベースラインの疾患特性（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（All BARI AA）

	Week 52 data cut-off		
	All BARI AA	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	All Doses N=1244	**BARI 2 mg N=564**	**BARI 4 mg N=951**
Duration from onset of AA N-obs	1244	564	951
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	12.42 (11.030)	12.48 (10.897)	12.36 (10.921)
Duration of current AA episode N-obs	1244	564	951
Duration of current AA episode (years), mean (SD)	3.94 (4.408)	4.07 (5.075)	3.96 (4.065)
<4 years, n (%)	815 (65.5)	385 (68.3)	600 (63.1)
≥4 years, n (%)	429 (34.5)	179 (31.7)	351 (36.9)
Age of onset of AA N-obs	1244	564	951
Age of onset of AA (years), mean (SD)	25.4 (14.76)	26.1 (15.08)	25.1 (14.71)
<18 years, n (%)	447 (35.9)	195 (34.6)	351 (36.9)
≥18 years, n (%)	797 (64.1)	369 (65.4)	600 (63.1)
SALT score N-obs	1244	564	951
SALT score, mean (SD)	85.9 (17.80)	86.5 (17.52)	86.3 (17.64)
Severe (SALT score of 50-94), n (%)	565 (45.4)	246 (43.6)	422 (44.4)
Very severe (SALT score of 95-100), n (%)	679 (54.6)	318 (56.4)	529 (55.6)
Atopic background[a] N-obs	1244	564	951
Yes, n (%)	489 (39.3)	227 (40.2)	370 (38.9)
No, n (%)	755 (60.7)	337 (59.8)	581 (61.1)
Classified as universalis N-obs	1244	564	951
Yes, n (%)	560 (45.0)	253 (44.9)	437 (46.0)
No, n (%)	684 (55.0)	311 (55.1)	514 (54.0)
Classified as ophiasis N-obs	1244	564	951
Yes, n (%)	110 (8.8)	46 (8.2)	85 (8.9)
No, n (%)	1134 (91.2)	518 (91.8)	866 (91.1)

Abbreviations: AA = alopecia areata; BARI = baricitinib; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

a Atopic background is defined as 'medical history of, or on-going Atopic Dermatitis, or allergic rhinitis, or allergic conjunctivitis, or allergic asthma.

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 個々の臨床試験での有害事象の要約

個別臨床試験の安全性評価は、以下の安全性データを用いて評価した。結果の詳細は、各試験の第 2.7.6 項に示した。

- JAHO 試験 第 II 相部分：すべての被験者がプラセボ対照期間を完了（Week 36 の投与完了又は早期中止）した時点で利用可能な Week 52 までの安全性データ（0-52wk）
- JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験：すべての被験者のプラセボ対照期間（Week 36 の投与完了又は早期中止）の安全性データ（0-36wk）

AA 患者を対象とした各臨床試験の安全性の結果を要約する。

JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験の被験者背景、曝露状況、人口統計学的特性値、疾患の重症度及び AA の治療歴は第 2.7.6 項に示す。

JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験では、

- 死亡は認められなかった。
- すべての有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-1、
- いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-2、
- 注目すべき有害事象の発現例数及び割合は表 2.7.4.2-3

のとおりであった。

認められた重篤な有害事象は、表 2.7.6.2.3-36 及び表 2.7.6.3-49 のとおりであった。

JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験で、概してバリシチニブの安全性プロファイルは良好であった。認められた TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、特定の TEAE の発現傾向に試験間で大きな差はなかった（表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3）。

これらの試験結果は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で認められたバリシチニブの安全性プロファイルと一致しており、新たに臨床的に意味のある安全性上の懸念となる事項は認められなかった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（Safety、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験）

Summary of Adverse Events	JAHO 試験 第 II 相部分（0-52wk）					JAHO 試験 第 III 相部分（0-36wk）				JAIR 試験（0-36wk）			
	PBO (N=28) n (%)	BARI 1 mg (N=28) n (%)	BARI 2 mg (N=27) n (%)	BARI 4 mg (N=27) n (%)	Pooled BARI (N=82) n (%)	PBO (N=189) n (%)	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	Pooled BARI (N=463) n (%)	PBO (N=154) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)	Pooled BARI (N=388) n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	17 (60.7)	15 (53.6)	19 (70.4)	21 (77.8)	55 (67.1)	97 (51.3)	93 (50.8)	167 (59.6)	260 (56.2)	97 (63.0)	106 (68.4)	154 (66.1)	260 (67.0)
Mild*[a]	8 (28.6)	9 (32.1)	14 (51.9)	14 (51.9)	37 (45.1)	49 (25.9)	60 (32.8)	106 (37.9)	166 (35.9)	65 (42.2)	60 (38.7)	81 (34.8)	141 (36.3)
Moderate*[a]	9 (32.1)	6 (21.4)	5 (18.5)	6 (22.2)	17 (20.7)	41 (21.7)	31 (16.9)	54 (19.3)	85 (18.4)	28 (18.2)	42 (27.1)	60 (25.8)	102 (26.3)
Severe*[a]	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	7 (3.7)	2 (1.1)	7 (2.5)	9 (1.9)	4 (2.6)	4 (2.6)	13 (5.6)	17 (4.4)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	0	0	0	0	0	3 (1.6)	4 (2.2)	6 (2.1)	10 (2.2)	3 (1.9)	4 (2.6)	8 (3.4)	12 (3.1)
AEs leading to permanent discontinuation of IP	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.8)	8 (1.7)	4 (2.6)	4 (2.6)	6 (2.6)	10 (2.6)
AEs leading to discontinuation from study	0	0	0	0	0	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (1.4)	7 (1.5)	4 (2.6)	4 (2.6)	3 (1.3)	7 (2.8)
TEAE related to IP*[a]	3 (10.7)	5 (17.9)	8 (29.6)	11 (40.7)	24 (29.3)	13 (6.9)	22 (12.0)	59 (21.1)	81 (17.5)	26 (16.9)	46 (29.7)	60 (25.8)	106 (27.3)

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the group; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
*a = patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
MedDRA Version 22.1 (I4V-MC-JAHO Phase 2); MedDRA Version 23.1 (I4V-MC-JAHO Phase 3, I4V-MC-JAIR).
Source: [redacted]

表 2.7.4.2-2　いずれかのバリシチニブ群 [*a] で 2%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（Safety、全体）
（JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験）

Summary of TEAEs by PT: 2% or More	JAHO 試験 第 II 相部分（0-52wk）					JAHO 試験 第 III 相部分（0-36wk）				JAIR 試験（0-36wk）			
	PBO (N=28) n (%)	BARI 1 mg (N=28) n (%)	BARI 2 mg (N=27) n (%)	BARI 4 mg (N=27) n (%)	Pooled BARI (N=82) n (%)	PBO (N=189) n (%)	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	Pooled BARI (N=463) n (%)	PBO (N=154) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)	Pooled BARI (N=388) n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	17 (60.7)	15 (53.6)	19 (70.4)	21 (77.8)	55 (67.1)	97 (51.3)	93 (50.8)	167 (59.6)	260 (56.2)	97 (63.0)	106 (68.4)	154 (66.1)	260 (67.0)
頭痛	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	9 (4.8)	8 (4.4)	14 (5.0)	22 (4.8)	10 (6.5)	12 (7.7)	21 (9.0)	33 (8.5)
上気道感染	5 (17.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	6 (22.2)	10 (12.2)	10 (5.3)	9 (4.9)	21 (7.5)	30 (6.5)	11 (7.1)	12 (7.7)	15 (6.4)	27 (7.0)
尿路感染	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	1 (1.2)	3 (1.6)	2 (1.1)	7 (2.5)	9 (1.9)	2 (1.3)	12 (7.7)	11 (4.7)	23 (5.9)
ざ瘡	0	2 (7.1)	2 (7.4)	3 (11.1)	7 (8.5)	1 (0.5)	10 (5.5)	16 (5.7)	26 (5.6)	3 (1.9)	9 (5.8)	11 (4.7)	20 (5.2)
上咽頭炎	0	2 (7.1)	2 (7.4)	1 (3.7)	5 (6.1)	12 (6.3)	12 (6.6)	21 (7.5)	33 (7.1)	7 (4.5)	2 (1.3)	15 (6.4)	17 (4.4)
咳嗽	0	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (0.7)	5 (1.1)	4 (2.6)	2 (1.3)	10 (4.3)	12 (3.1)
そう痒症	0	0	0	0	0	4 (2.1)	0	4 (1.4)	4 (0.9)	4 (2.6)	1 (0.6)	9 (3.9)	10 (2.6)
悪心	0	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.4)	5 (6.1)	4 (2.1)	4 (2.2)	4 (1.4)	8 (1.7)	2 (1.3)	4 (2.6)	5 (2.1)	9 (2.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.1)	4 (0.9)	2 (1.3)	4 (2.6)	5 (2.1)	9 (2.3)
背部痛	3 (10.7)	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (3.7)	4 (2.1)	2 (1.1)	4 (1.4)	6 (1.3)	5 (3.2)	3 (1.9)	5 (2.1)	8 (2.1)
消化不良	0	0	0	0	0	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (0.7)	4 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	6 (2.6)	8 (2.1)
高血圧	0	1 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (2.4)	6 (3.2)	1 (0.5)	6 (2.1)	7 (1.5)	3 (1.9)	1 (0.6)	7 (3.0)	8 (2.1)
外陰部腟カンジダ症*[b]	0	1 (5.6)	0	0	1 (1.5)	0	4 (3.7)	1 (0.6)	5 (1.8)	0	2 (2.0)	3 (2.1)	5 (2.0)
関節痛	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	3 (1.6)	3 (1.6)	4 (1.4)	7 (1.5)	3 (1.9)	4 (2.6)	3 (1.3)	7 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)	16 (5.7)	19 (4.1)	2 (1.3)	0	7 (3.0)	7 (1.8)
脂質異常症	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	2 (1.3)	0	7 (3.0)	7 (1.8)
疲労	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	6 (2.1)	7 (1.5)	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (2.1)	7 (1.8)
毛包炎	1 (3.6)	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	1 (0.5)	3 (1.6)	6 (2.1)	9 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (2.1)	7 (1.8)
下痢	0	0	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)	4 (1.4)	5 (1.1)	4 (2.6)	1 (0.6)	5 (2.1)	6 (1.5)
胃腸炎	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.6)	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (0.9)	6 (1.5)
帯状疱疹	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (2.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.3)	6 (1.5)
インフルエンザ	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (3.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	10 (3.6)	12 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	4 (1.7)	6 (1.5)

Summary of TEAEs by PT: 2% or More	JAHO 試験 第 II 相部分（0-52wk）					JAHO 試験 第 III 相部分（0-36wk）				JAIR 試験（0-36wk）			
	PBO (N=28) n (%)	BARI 1 mg (N=28) n (%)	BARI 2 mg (N=27) n (%)	BARI 4 mg (N=27) n (%)	Pooled BARI (N=82) n (%)	PBO (N=189) n (%)	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	Pooled BARI (N=463) n (%)	PBO (N=154) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)	Pooled BARI (N=388) n (%)
口腔ヘルペス	0	1 (3.6)	3 (11.1)	0	4 (4.9)	3 (1.6)	0	5 (1.8)	5 (1.1)	6 (3.9)	3 (1.9)	2 (0.9)	5 (1.3)
鼻漏	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.2)	0	0	3 (1.1)	3 (0.6)	0	4 (2.6)	1 (0.4)	5 (1.3)
不規則月経*b	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	0	3 (2.1)	3 (1.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.2)	3 (1.6)	2 (1.1)	7 (2.5)	9 (1.9)	3 (1.9)	5 (3.2)	1 (0.4)	6 (1.5)
副鼻腔炎	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.7)	0	2 (2.4)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.1)	4 (0.9)	3 (1.9)	2 (1.3)	2 (0.9)	4 (1.0)
うつ病	0	0	2 (7.4)	0	2 (2.4)	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.4)	3 (0.8)
好中球減少症	0	0	0	2 (7.4)	2 (2.4)	1 (0.5)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (0.8)
湿疹	0	1 (3.6)	1 (3.7)	0	2 (2.4)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.1)	4 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
気管支炎	0	1 (3.6)	2 (7.4)	0	3 (3.7)	0	1 (0.5)	4 (1.4)	5 (1.1)	1 (0.6)	0	2 (0.9)	2 (0.5)
便秘	0	1 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (2.4)	0	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚炎	0	0	2 (7.4)	0	2 (2.4)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (3.6)	0	0	2 (7.4)	2 (2.4)	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (2.4)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
高コレステロール血症	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (3.7)	0	0	3 (1.1)	3 (0.6)	2 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.3)	6 (1.5)

Abbreviations: N = number of patients in the group; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 22.1 (I4V-MC-JAHO Phase 2); 23.1 (I4V-MC-JAHO Phase 3, I4V-MC-JAIR).
*a = In JAHO Phase 2 portion, TEAEs that occurred in ≥2% in Pooled BARI group.
*b = Denominator adjusted because gender-specific event for females: JAHO Phase 2, N=16 (PBO), N=18 (BARI 1 mg), N=23 (BARI 2 mg), N=25 (BARI 4 mg); JAHO Phase 3, N=109 (PBO), N=108 (BARI 2 mg), N=164 (BARI 4 mg); JAIR, N=97 (PBO), N=102 (BARI 2-mg), N=144 (BARI 4-mg).
[JAHO Ph2] MedDRA-J version 22.1, [JAHO Ph3, JAIR] MedDRA-J version 23.1.
Source: [redacted]

表 2.7.4.2-3　注目すべき有害事象の概要（Safety、全体）（JAHO 試験 第 II 相部分及び第 III 相部分並びに JAIR 試験）

	JAHO 試験 第 II 相部分（0-52wk）					JAHO 試験 第 III 相部分（0-36wk）				JAIR 試験（0-36wk）			
	PBO (N=28) n (%)	BARI 1 mg (N=28) n (%)	BARI 2 mg (N=27) n (%)	BARI 4 mg (N=27) n (%)	Pooled BARI (N=82) n (%)	PBO (N=189) n (%)	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	Pooled BARI (N=463) n (%)	PBO (N=154) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)	Pooled BARI (N=388) n (%)
Any TE infection	10 (35.7)	10 (35.7)	13 (48.1)	10 (37.0)	33 (40.2)	53 (28.0)	46 (25.1)	88 (31.4)	134 (28.9)	45 (29.2)	58 (37.4)	69 (29.6)	127 (32.7)
Serious infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.3)	1(0.4)	3 (0.8)
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (2.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.3)	6 (1.5)
Herpes simplex	0	2 (7.1)	3 (11.1)	1 (3.7)	6 (7.3)	4 (2.1)	0	5 (1.8)	5 (1.1)	8 (5.2)	6 (3.9)	2 (0.9)	8 (2.1)
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	0	0	2 (7.4)	1 (3.7)	3 (3.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (1.4)	6 (1.3)	7 (4.5)	8 (5.2)	6 (2.6)	14 (3.6)
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (0.3)
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: MACE = major adverse cardiovascular events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; TE = treatment-emergent.

Percentages are calculated by n/N*100%.

MedDRA Version 22.1 (I4V-MC-JAHO Phase 2); MedDRA Version 23.1 (I4V-MC-JAHO Phase 3, I4V-MC-JAIR).

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.2 併合解析セットでの有害事象の要約

併合解析セット（Week 36 datacut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での有害事象の概要を評価した。

AA を対象とした臨床試験で死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2-4）。このほか、各併合解析セットでの有害事象の概要は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-4）。
- TEAE の発現割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg で TEAE の発現割合に大きな差はみられなかった。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重症度が高度の TEAE の発現割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-4）。
- TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重症度が高度の TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA では、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び TEAE の発現率は、BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 重篤な有害事象の発現率及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-4）。
- TEAE の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、重症度が高度の TEAE の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA に大きな差は認められなかった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び TEAE の発現率は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の発現率と比較して同程度又は低かった。

表 2.7.4.2-4　有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	14 (2.6) [3.9]	9 (2.5) [2.4]	21 (3.9) [3.6]	39 (3.1) [3.1]	14 (2.5) [3.0]	25 (2.8) [3.2]
TEAE[a]	211 (56.9) [153.1]	221 (60.5) [160.9]	341 (63.1) [172.1]	239 (65.5) [132.9]	374 (69.3) [139.1]	763 (61.4) [126.7]	303 (55.0) [123.7]	491 (55.2) [124.5]
Mild	122 (32.9) [66.2]	136 (37.3) [76.2]	200 (37.0) [75.1]	134 (36.7) [50.0]	203 (37.6) [47.2]	434 (34.9) [47.8]	179 (32.5) [52.4]	278 (31.3) [47.6]
Moderate	78 (21.0) [36.8]	79 (21.6) [37.7]	120 (22.2) [37.7]	97 (26.6) [31.8]	141 (26.1) [28.6]	283 (22.8) [27.2]	116 (21.1) [29.6]	175 (19.7) [26.4]
Severe	11 (3.0) [4.6]	6 (1.6) [2.5]	21 (3.9) [5.8]	8 (2.2) [2.2]	30 (5.6) [5.1]	46 (3.7) [3.7]	8 (1.5) [1.7]	38 (4.3) [4.9]
Permanent DC from study drug due to AE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	12 (2.2) [3.3]	9 (2.5) [2.4]	16 (3.0) [2.7]	28 (2.3) [2.2]	9 (1.6) [1.9]	19 (2.1) [2.4]
DC from study due to AE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	8 (1.5) [2.2]	8 (2.2) [2.2]	10 (1.9) [1.7]	21 (1.7) [1.7]	8 (1.5) [1.7]	13 (1.5) [1.7]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a　Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象

本項では、比較的よく見られる有害事象は、プラセボ群を含むいずれかの群で 2.0%以上（四捨五入前）の被験者に認められた TEAE と定義した。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA で比較的よく見られる TEAE を評価した結果は、以下のとおり。

- 併合解析セット間で共通して発現割合の高かった TEAE は、上気道感染、上咽頭炎、頭痛、ざ瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び尿路感染であった（表 2.7.4.2-5）。これらの事象は、RA 患者及び AD 患者で発現割合の高かった TEAE と一致しており、バリシチニブの既知の副作用である。
- 投与期間と TEAE の発現例数の間に関連は認められなかった（表 2.7.4.2-6）。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- ざ瘡及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2-5）。
- 他の TEAE の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で大きな差はみられなかった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 比較的よく見られる TEAE の発現状況は、BARI AA PC と同様であった（表 2.7.4.2-5）。
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA では、TEAE の発現率は、BARI AA PC での発現率と比較して増加しなかった。また、投与期間と TEAE の発現例数の間に関連は認められなかった（表 2.7.4.2-6）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 比較的よく見られる TEAE の発現状況は、BARI AA PC 及び Ext BARI AA と同様であった（表 2.7.4.2-5）。
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA の TEAE の発現率は、それぞれ BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

表 2.7.4.2-5　いずれかの群で 2.0%以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
上気道感染	26 (7.0) [11.2]	24 (6.6) [10.3]	41 (7.6) [11.8]	33 (9.0) [9.5]	49 (9.1) [8.8]	98 (7.9) [8.4]	41 (7.4) [9.4]	56 (6.3) [7.6]
頭痛	20 (5.4) [8.4]	20 (5.5) [8.5]	36 (6.7) [10.4]	26 (7.1) [7.3]	42 (7.8) [7.4]	77 (6.2) [6.4]	29 (5.3) [6.5]	48 (5.4) [6.4]
上咽頭炎	19 (5.1) [8.0]	16 (4.4) [6.8]	37 (6.9) [10.7]	21 (5.8) [5.9]	44 (8.1) [7.8]	74 (6.0) [6.2]	22 (4.0) [4.9]	50 (5.6) [6.7]
ざ瘡	4 (1.1) [1.6]	21 (5.8) [9.0]	30 (5.6) [8.5]	24 (6.6) [6.8]	33 (6.1) [5.8]	70 (5.6) [5.9]	27 (4.9) [6.0]	42 (4.7) [5.6]
尿路感染	6 (1.6) [2.5]	14 (3.8) [5.9]	18 (3.3) [5.0]	19 (5.2) [5.3]	25 (4.6) [4.3]	52 (4.2) [4.3]	21 (3.8) [4.6]	30 (3.4) [3.9]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.3) [2.0]	3 (0.8) [1.2]	23 (4.3) [6.4]	3 (0.8) [0.8]	28 (5.2) [4.8]	41 (3.3) [3.3]	6 (1.1) [1.3]	35 (3.9) [4.6]
悪心	6 (1.6) [2.5]	10 (2.7) [4.2]	11 (2.0) [3.1]	12 (3.3) [3.3]	13 (2.4) [2.2]	36 (2.9) [2.9]	18 (3.3) [4.0]	17 (1.9) [2.2]
関節痛	8 (2.2) [3.3]	7 (1.9) [2.9]	9 (1.7) [2.5]	14 (3.8) [3.8]	12 (2.2) [2.0]	29 (2.3) [2.3]	16 (2.9) [3.5]	13 (1.5) [1.7]
毛包炎	3 (0.8) [1.2]	5 (1.4) [2.1]	12 (2.2) [3.3]	6 (1.6) [1.6]	15 (2.8) [2.6]	28 (2.3) [2.3]	8 (1.5) [1.7]	20 (2.2) [2.6]
高血圧	9 (2.4) [3.7]	2 (0.5) [0.8]	14 (2.6) [3.9]	2 (0.5) [0.5]	18 (3.3) [3.1]	27 (2.2) [2.2]	4 (0.7) [0.9]	22 (2.5) [2.8]
背部痛	12 (3.2) [5.0]	6 (1.6) [2.5]	10 (1.9) [2.8]	7 (1.9) [1.9]	15 (2.8) [2.5]	25 (2.0) [2.0]	8 (1.5) [1.7]	17 (1.9) [2.2]
インフルエンザ	7 (1.9) [2.9]	6 (1.6) [2.5]	14 (2.6) [3.9]	7 (1.9) [1.9]	16 (3.0) [2.7]	24 (1.9) [1.9]	8 (1.5) [1.7]	16 (1.8) [2.1]

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
口腔ヘルペス	9 (2.4) [3.7]	6 (1.6) [2.5]	7 (1.3) [1.9]	7 (1.9) [1.9]	13 (2.4) [2.2]	24 (1.9) [1.9]	7 (1.3) [1.5]	17 (1.9) [2.2]
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (0.5) [0.8]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	4 (1.1) [1.1]	12 (2.2) [2.0]	23 (1.9) [1.8]	4 (0.7) [0.9]	19 (2.1) [2.4]
疲労	4 (1.1) [1.6]	3 (0.8) [1.2]	12 (2.2) [3.3]	4 (1.1) [1.1]	14 (2.6) [2.4]	22 (1.8) [1.8]	4 (0.7) [0.9]	18 (2.0) [2.3]
咳嗽	7 (1.9) [2.9]	5 (1.4) [2.1]	12 (2.2) [3.3]	5 (1.4) [1.4]	13 (2.4) [2.2]	21 (1.7) [1.7]	6 (1.1) [1.3]	15 (1.7) [1.9]
そう痒症	8 (2.2) [3.3]	1 (0.3) [0.4]	13 (2.4) [3.6]	3 (0.8) [0.8]	15 (2.8) [2.5]	21 (1.7) [1.7]	5 (0.9) [1.1]	16 (1.8) [2.1]
ウイルス性上気道感染	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.4]	8 (1.5) [2.2]	8 (2.2) [2.2]	10 (1.9) [1.7]	20 (1.6) [1.6]	8 (1.5) [1.7]	12 (1.3) [1.5]
接触皮膚炎	4 (1.1) [1.6]	7 (1.9) [2.9]	4 (0.7) [1.1]	8 (2.2) [2.2]	6 (1.1) [1.0]	18 (1.4) [1.4]	9 (1.6) [2.0]	9 (1.0) [1.1]
下痢	8 (2.2) [3.3]	2 (0.5) [0.8]	9 (1.7) [2.5]	3 (0.8) [0.8]	11 (2.0) [1.9]	16 (1.3) [1.3]	3 (0.5) [0.6]	13 (1.5) [1.7]
脂質異常症	3 (0.8) [1.2]	0	9 (1.7) [2.5]	0	12 (2.2) [2.0]	16 (1.3) [1.3]	3 (0.5) [0.6]	13 (1.5) [1.7]
外陰部膣カンジダ症 [a]	0	6 (2.6) [4.0]	4 (1.2) [1.8]	6 (2.6) [2.5]	6 (1.8) [1.6]	16 (2.1) [2.1]	7 (2.0) [2.4]	8 (1.5) [1.7]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure.

a Denominator and IR adjusted because event is gender specific.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years). Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 23.1.

Source: [redacted]

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で 2.0%以上の発現割合で認められた TEAE の 3 ヵ月ごとの発現状況（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA）

		Ext BARI 2-mg						Ext BARI 4-mg					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=365) n (%)	～3 か月 *c (N=365) n	4～6 か月 *c (N=348) n	7～9 か月 *c (N=334) n	10～12 か月 *c (N=320) n	13 か月～ *c (N=248) n	合計 (N=540) n (%)	～3 か月 *c (N=540) n	4～6 か月 *c (N=527) n	7～9 か月 *c (N=510) n	10～12 か月 *c (N=485) n	13 か月～ *c (N=383) n
全有害事象	Patients with TEAE	239 (65.5)	161	41	21	14	2	374 (69.3)	258	49	36	19	12
死亡に至った有害事象	Patients with AE Leading to Death	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	Patients with SAE other than Death	9 (2.5)	3	4	0	2	0	21 (3.9)	4	8	2	2	5
治験薬の中止に至った有害事象	Patients with AE Leading to Discontinuation from Study Drug	9 (2.5)	7	1	0	0	1	16 (3.0)	1	9	2	2	2
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	140 (38.4)	81	28	12	12	7	209 (38.7)	112	34	20	27	16
上気道感染	Upper respiratory tract infection	33 (9.0)	11	10	6	3	3	49 (9.1)	25	10	6	6	2
上咽頭炎	Nasopharyngitis	21 (5.8)	8	5	4	1	3	44 (8.1)	30	6	3	4	1
尿路感染	Urinary tract infection	19 (5.2)	9	4	1	3	2	25 (4.6)	12	4	2	2	5
インフルエンザ	Influenza	7 (1.9)	5	1	0	1	0	16 (3.0)	8	4	3	0	1
毛包炎	Folliculitis	6 (1.6)	4	1	0	1	0	15 (2.8)	7	4	1	2	1
口腔ヘルペス	Oral herpes	7 (1.9)	6	0	0	1	0	13 (2.4)	4	2	1	3	3
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	4 (1.1)	0	0	1	2	1	12 (2.2)	0	0	1	4	7
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	8 (2.2)	7	1	0	0	0	10 (1.9)	4	3	1	2	0

		Ext BARI 2-mg						Ext BARI 4-mg					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=365) n (%)	～3か月 *c (N=365) n	4～6か月 *c (N=348) n	7～9か月 *c (N=334) n	10～12か月 *c (N=320) n	13か月～ *c (N=248) n	合計 (N=540) n (%)	～3か月 *c (N=540) n	4～6か月 *c (N=527) n	7～9か月 *c (N=510) n	10～12か月 *c (N=485) n	13か月～ *c (N=383) n
外陰部腟カンジダ症 *b	Vulvovaginal candidiasis *b	6 (2.6)	5	1	0	0	0	6 (1.8)	3	1	0	1	1
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	15 (4.1)	7	3	4	0	1	41 (7.6)	16	12	5	4	4
脂質異常症	Dyslipidaemia	0 (0.0)	0	0	0	0	0	12 (2.2)	7	1	2	1	1
神経系障害	Nervous system disorders	35 (9.6)	13	10	5	6	1	66 (12.2)	34	14	7	7	4
頭痛	Headache	26 (7.1)	8	9	3	5	1	42 (7.8)	26	8	3	3	2
血管障害	Vascular disorders	2 (0.5)	1	1	0	0	0	23 (4.3)	5	9	2	4	3
高血圧	Hypertension	2 (0.5)	1	1	0	0	0	18 (3.3)	5	7	2	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (6.0)	12	5	4	0	1	45 (8.3)	17	13	6	5	4
咳嗽	Cough	5 (1.4)	4	0	1	0	0	13 (2.4)	4	4	4	1	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	48 (13.2)	28	9	6	4	1	62 (11.5)	32	12	8	7	3
悪心	Nausea	12 (3.3)	9	0	2	1	0	13 (2.4)	8	2	1	1	1
下痢	Diarrhoea	3 (0.8)	1	1	0	1	0	11 (2.0)	6	1	3	1	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	57 (15.6)	26	11	11	4	5	101 (18.7)	42	23	16	9	11
ざ瘡	Acne	24 (6.6)	12	5	4	1	2	33 (6.1)	22	6	2	2	1

		Ext BARI 2-mg						Ext BARI 4-mg					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=365) n (%)	～3か月 *c (N=365) n	4～6か月 *c (N=348) n	7～9か月 *c (N=334) n	10～12か月 *c (N=320) n	13か月～ *c (N=248) n	合計 (N=540) n (%)	～3か月 *c (N=540) n	4～6か月 *c (N=527) n	7～9か月 *c (N=510) n	10～12か月 *c (N=485) n	13か月～ *c (N=383) n
そう痒症	Pruritus	3 (0.8)	1	0	0	1	1	15 (2.8)	6	5	3	0	1
接触皮膚炎	Dermatitis contact	8 (2.2)	2	3	3	0	0	6 (1.1)	1	0	3	0	2
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	43 (11.8)	14	8	8	11	2	59 (10.9)	23	12	12	6	6
背部痛	Back pain	7 (1.9)	1	5	0	1	0	15 (2.8)	7	1	3	2	2
関節痛	Arthralgia	14 (3.8)	4	1	3	3	3	12 (2.2)	4	2	4	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	16 (4.4)	9	3	1	1	2	41 (7.6)	13	18	4	3	3
疲労	Fatigue	4 (1.1)	0	2	1	1	0	14 (2.6)	6	5	1	1	1
臨床検査	Investigations	31 (8.5)	17	4	6	3	1	79 (14.6)	34	12	20	7	6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3 (0.8)	0	3	0	0	0	28 (5.2)	15	2	6	3	2

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名：MedDRA/J ver23.1
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。重篤な有害事象の発現時期は、重篤として収集されたレコードの発現日をもとに集計する。
同一事象 ID の中で複数の重篤レコードがある場合には最初の発現日を用いる。TEAE の発現時期は、同一被験者で同一の有害事象(PT)が複数回発現した際は、初発のみ集計する。
各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=132(Ext BARI 2-mg), N=207(Ext BARI 4-mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=233(Ext BARI 2-mg), N=333(Ext BARI 4-mg).
*c: ～3 か月は、1～90 日の期間を、4～6 か月は、91～180 日の期間を、7～9 か月は、181～270 日の期間を、10～12 か月は 271～360 日の期間を、13 か月～は、361 日～の期間を集計対象とした。
ただし、死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象について、治験薬投与前に発現した場合には～3 ヵ月の期間に含めた。
全体集団のいずれかの投与群において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。

2.7.4.2.1.3.1 重症度別の有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での2%以上に認められた TEAE の重症度別発現状況を検討した結果は、以下のとおり。

- 大部分の TEAE で重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-7、表 2.7.4.2-8）。
- 重症度が高度の TEAE の発現率は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かったが、総じて、重症度が高度の TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で大きな差はみられなかった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 大部分の TEAE で重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-7）。
- 重症度が高度の TEAE の発現割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
  - いずれかの群で 2 例以上に認められた重症度が高度の TEAE は、バリシチニブ 4 mg 群の 2 例で認められた頭痛のみであった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 大部分の TEAE で重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-8）。
- 重症度が高度の TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。
  - BARI AA PC から新たにいずれかの群で 2 例以上に認められた重症度が高度の TEAE は、バリシチニブ 4 mg 群の 2 例で認められた憩室炎のみであった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 大部分の TEAE で重症度は軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2-8）。
- 重症度が高度の TEAE の発現率は、All BARI 2-mg AA と比較して All BARI 4-mg AA で高かったが、重症度が中等度以上の TEAE の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった。
  - Ext BARI AA から新たにいずれかの群で 2 例以上に認められた重症度が高度の TEAE は、All BARI 4-mg AA では、好中球減少症 2 例のみであり、All BARI AA では、足関節部骨折、急性胆嚢炎、好中球数減少、及び腎盂腎炎各 2 例のみであった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、TEAE の重症度別発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.2 に示す。

表 2.7.4.2-7 いずれかの群で 2.0%以上に認められた TEAE での高度の有害事象の発現例数及び発現割合（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC）

	36 Week Placebo-Controlled BARI AA		
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)
TEAE	211 (56.9)	221 (60.5)	341 (63.1)
Mild	122 (32.9)	136 (37.3)	200 (37.0)
Moderate	78 (21.0)	79 (21.6)	120 (22.2)
Severe	11 (3.0)	6 (1.6)	21 (3.9)
Severe TEAE (PT)			
頭痛	1 (0.3)	0	2 (0.4)
高血圧	1 (0.3)	0	1 (0.2)
背部痛	1 (0.3)	0	0

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the BARI 4-mg group.
MedDRA-J version 23.1.
Source: [redacted]

表 2.7.4.2-8 いずれかの群で 2.0%以上に認められた TEAE での高度の有害事象の発現例数及び発現割合（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
TEAE	239 (65.5) [132.9]	374 (69.3) [139.1]	763 (61.4) [126.7]	303 (55.0) [123.7]	491 (55.2) [124.5]
Mild	134 (36.7) [50.0]	203 (37.6) [47.2]	434 (34.9) [47.8]	179 (32.5) [52.4]	278 (31.3) [47.6]
Moderate	97 (26.6) [31.8]	141 (26.1) [28.6]	283 (22.8) [27.2]	116 (21.1) [29.6]	175 (19.7) [26.4]
Severe	8 (2.2) [2.2]	30 (5.6) [5.1]	46 (3.7) [3.7]	8 (1.5) [1.7]	38 (4.3) [4.9]
Severe TEAE (PT)					
頭痛	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
尿路感染	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
高血圧	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = Patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.
IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.
MedDRA-J version 23.1.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.4 死亡

AA を対象とした臨床試験では、Week 36 data cut-off までに死亡は報告されなかった（表 2.7.4.2-4）。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で認められた重篤な有害事象（SOC、PT）の発現状況を検討した結果は、以下のとおり。

- バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群の間で、SOC 及び PT 別重篤な有害事象の発現状況は同様であった（表 2.7.4.2-9）。
  - 最も多く認められたのは、「傷害、中毒および処置合併症」（SOC）であり、大部分は骨折関連の PT であった。
  - 重篤な有害事象（PT）の発現率は、低かった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 1 件以上の重篤な有害事象が報告された被験者の割合は、いずれの投与群でも 3%未満であった（表 2.7.4.2-9）。
  - バリシチニブ群で報告された重篤な有害事象（SOC）で最も多かったのは、「傷害、中毒および処置合併症」であり、大部分は骨折関連の PT であった。

- バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群の間で、SOC 及び PT 別重篤な有害事象の発現状況は同様であった。
  - 足関節部骨折を除き、いずれかの群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象（PT）はなかった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 重篤な有害事象の発現状況は、BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群と同様であった（表 2.7.4.2-9）。
  - 最も多く認められたのは、「傷害、中毒および処置合併症」（SOC）であり、大部分は骨折関連の PT であった。
- 重篤な有害事象の発現率は、低かった。
  - BARI AA PC から新たにいずれかの投与群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象はなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 重篤な有害事象の発現率は、低く、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で同程度であった（表 2.7.4.2-9）。
- 重篤な有害事象の発現状況は、BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群と同様であった（表 2.7.4.2-9）。
  - 足関節部骨折のほかにいずれかの All BARI AA の解析セットで 2 例以上に報告された重篤な有害事象の発現状況は、以下のとおり。
    - 足骨折（All BARI AA で 2 例、All BARI 2-mg AA で 2 例）
    - COVID-19 肺炎（All BARI AA で 2 例）
    - 腎盂腎炎（All BARI AA で 2 例）
    - 急性胆嚢炎（All BARI AA で 2 例）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、重篤な有害事象の発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.3 に示す。

表 2.7.4.2-9　重篤な有害事象（SOC、PT）の発現例数、発現割合及び発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class Preferred Term	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥ 1 SAE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	14 (2.6) [3.9]	9 (2.5) [2.4]	21 (3.9) [3.6]	39 (3.1) [3.1]	14 (2.5) [3.0]	25 (2.8) [3.2]
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3) [0.4]	3 (0.8) [1.2]	2 (0.4) [0.5]	4 (1.1) [1.1]	4 (0.7) [0.7]	10 (0.8) [0.8]	6 (1.1) [1.3]	4 (0.4) [0.5]
足関節部骨折	0	2 (0.5) [0.8]	0	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
足骨折	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	0
顔面骨骨折	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
手骨折	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
熱傷	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
上腕骨骨折	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症状	0	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.5]	7 (0.6) [0.6]	2 (0.4) [0.4]	5 (0.6) [0.6]

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class Preferred Term	**PBO** **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
腎盂腎炎	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
憩室炎	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
水痘	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
胃腸障害	1 (0.3) [0.4]	0	2 (0.4) [0.5]	0	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.3]	2 (0.4) [0.4]	2 (0.2) [0.3]
鼓腸	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
食中毒	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
胃閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
絞扼性臍ヘルニア	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
急性心筋梗塞	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
うっ血性	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class Preferred Term	**PBO** **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.3]
無力症	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
胸痛	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
嚢胞	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
肝胆道系障害	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.3]
急性胆嚢炎	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
急性肝炎	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
神経系障害	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
妊娠・産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
稽留流産 [a]	0	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.2) [0.2]
自然流産 [a]	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.3) [0.3]	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class Preferred Term	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
緑内障	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
臨床検査	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
B細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
前立腺癌 [a]	1 (0.7) [1.0]	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
医療機器位置異常	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
精神障害	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
膣異形成 [a]	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.2) [0.2]
血管障害	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class Preferred Term	**PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]**	**All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]**
高血圧	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure; SAE= Serious Adverse Event.

a Denominator and IR adjusted because event is gender specific.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

Week 36 data cut-off での治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を評価した結果は、以下のとおり。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-10）。
- 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-11）。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-10）。
  - 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-11）。
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれかの群で 1 例にのみ認められたものであった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-10）。
  - 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は低く、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-11）。
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれかの群で 1 例にのみ認められたものであった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA では、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、BARI AA PC での発現率と比較して増加しなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 治験薬投与の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-11）。
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）及び重篤な有害事象（PT）の発現率は低かった。いずれかの All BARI AA の解析セットで 2 例以上に認められた事象の発現状況は、以下のとおり。
    - ✧ 体重増加（All BARI 4-mg AA で 2 例、All BARI AA で 3 例）
    - ✧ トランスアミナーゼ上昇（All BARI AA で 2 例）

- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA の治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、それぞれ BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現率と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.4 に示す。

表 2.7.4.2-10　治験薬の投与中止に至った有害事象（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
Patients with ≥1 AE	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	12 (2.2) [3.3]	9 (2.5) [2.4]	16 (3.0) [2.7]	28 (2.3) [2.2]	9 (1.6) [1.9]	19 (2.1) [2.4]
臨床検査	2 (0.5) [0.8]	2 (0.5) [0.8]	2 (0.4) [0.5]	3 (0.8) [0.8]	2 (0.4) [0.3]	7 (0.6) [0.6]	3 (0.5) [0.6]	4 (0.4) [0.5]
体重増加	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.3]
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
肝酵素上昇	1 (0.3) [0.4]	0	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (0.6) [0.8]	0	3 (0.6) [0.5]	4 (0.3) [0.3]	0	4 (0.4) [0.5]
貧血	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
白血球減少症	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
リンパ球減少症	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
精神障害	1 (0.3) [0.4]	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
不安	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
うつ病	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
自殺念慮	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
心臓障害	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
うっ血性心不全	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(0.3) [0.4]	1(0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
無力症	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
急性肝炎	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
感染症および寄生虫症	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
下気道感染	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
背部痛	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
滑液包炎	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
乳癌	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
前立腺癌 [a]	1 (0.7) [1.0]	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
神経系障害	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
頭痛	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	**BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]**	**All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]**
胃腸障害	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
便秘	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure.

a Denominator and IR adjusted because event is gender specific.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 23.1.

Source: [redacted]

表 2.7.4.2-11　治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
Patients with ≥1 SAE	1 (0.3) [0.4]	2 (0.5) [0.8]	3 (0.6) [0.8]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.5]	5 (0.4) [0.4]	2 (0.4) [0.4]	3 (0.3) [0.4]
心臓障害	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
心室性頻脈	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
うっ血性心不全	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
無力症	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36-Week Placebo-Controlled Period**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	**BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]**	**All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]**
Ｂ細胞性リンパ腫	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
前立腺癌	1 (0.7) [1.0]	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population, n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬投与中断の概要

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA で、治験薬投与中断の理由として最も割合が高かったのは、有害事象であった。治験薬投与を中断した被験者の 90%以上が、治験薬投与を再開した。治験薬投与を中断した期間（平均値）は、いずれの解析セットでも、約 14 日であった（表 2.7.4.2-12）。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、治験薬の投与中断の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.5 に示す。

治験薬投与の中断に至った有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での治験薬の投与中断に至った有害事象を評価した結果は、以下のとおり。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-13）。
  - 治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象であった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-13）。
  - 治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象であった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現状況は、BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群と同様であった（表 2.7.4.2-13）。
  - 治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象であった。
  - 治験薬投与の中断に至った有害事象の内訳は、帯状疱疹が最も多かった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-13）。また、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現状況は、BARI AA PC 及び Ext BARI AA と同様であった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA の治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、それぞれ BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、治験薬の投与中断に至った有害事象の発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.5 に示す。

表 2.7.4.2-12　治験薬の投与中断の概要（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1243	BARI 2 mg N=551	BARI 4 mg N=889
Total number of initiated dose interruptions	33	30	44	39	68	127	46	81
With resumption of study drug	31	30	43	38	62	117	43	74
Without resumption of study drug	2	0	1	1	6	10	3	7
Number of patients with dose interruption n (%)								
≥1	26 (7.0)	26 (6.6)	39 (7.2)	32 (8.8)	59 (10.9)	110 (8.8)	39 (7.1)	71 (8.0)
≥2	7 (1.9)	4 (1.1)	4 (0.7)	4 (1.1)	7 (1.3)	12 (1.0)	4 (0.7)	8 (0.9)
≥3	0	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)
Duration of dose interruptions (days), mean (SD)	13.3 (22.91)	14.6 (16.32)	14.8 (18.15)	14.2 (15.57)	15.4 (16.70)	14.0 (15.37)	13.3 (14.86)	14.3 (15.75)
Reason for dose interruption, n (%)								
Adverse Event	20 (5.4)	18 (4.9)	25 (4.6)	23 (6.3)	44 (8.1)	81 (6.5)	28 (5.1)	53 (6.0)
Abnormal laboratory result	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.3)	13 (1.0)	4 (0.7)	9 (1.0)
Per protocol	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0
Suspected pregnancy	1 (0.3)	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Investigator decision	1 (0.3)	2 (0.5)	6 (1.1)	2 (0.5)	6 (1.1)	9 (0.7)	3 (0.5)	6 (0.7)
Subject decision due to epidemic or pandemic	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Travel restrictions due to epidemic or pandemic	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Other epidemic or pandemic reasons or mitigations	0	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set, n = number of patients in the specified category, PC = placebo-controlled; SD = standard deviation.
Source: [redacted]

表 2.7.4.2-13　いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36 Week Placebo-Controlled BARI AA**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO **N=371** **PYE=243.2** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=240.6** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=363.4** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=365** **PYE=355.0** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=540** **PYE=582.4** **n (%)** **[IR]**	**All Doses** **N=1243** **PYE=1229.5** **n (%)** **[IR]**	**BARI 2 mg** **N=551** **PYE=447.7** **n (%)** **[IR]**	**BARI 4 mg** **N=889** **PYE=767.3** **n (%)** **[IR]**
Temporary Interruption of study drug due to AE	21 (5.7) [8.8]	18 (4.9) [7.6]	28 (5.2) [7.9]	23 (6.3) [6.4]	47 (8.7) [8.1]	86 (6.9) [7.2]	29 (5.3) [6.4]	57 (6.4) [7.5]
感染症および寄生虫症	10 (2.7) [4.1]	12 (3.3) [5.0]	11 (2.0) [3.0]	14 (3.8) [3.9]	20 (3.7) [3.4]	40 (3.2) [3.2]	16 (2.9) [3.5]	24 (2.7) [3.1]
帯状疱疹	1 (0.3) [0.4]	4 (1.1) [1.7]	3 (0.6) [0.8]	5 (1.4) [1.4]	7 (1.3) [1.2]	14 (1.1) [1.1]	6 (1.1) [1.3]	8 (0.9) [1.0]
インフルエンザ	0	1 (0.3) [0.4]	3 (0.6) [0.8]	1 (0.3) [0.3]	3 (0.6) [0.5]	5 (0.4) [0.4]	2 (0.4) [0.4]	3 (0.3) [0.4]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	4 (0.7) [0.7]	4 (0.3) [0.3]	0	4 (0.4) [0.5]
肺炎	1 (0.3) [0.4]	3 (0.8) [1.2]	0	3 (0.8) [0.8]	0	3 (0.2) [0.2]	3 (0.5) [0.6]	0
上気道感染	3 (0.8) [1.2]	1 (0.3) [0.4]	2 (0.4) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.3]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
咽頭炎	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
臨床検査	3 (0.8) [1.2]	1 (0.3) [0.4]	5 (0.9) [1.4]	2 (0.5) [0.5]	7 (1.3) [1.2]	13 (1.0) [1.0]	3 (0.5) [0.6]	10 (1.1) [1.3]
コロナウイルス検査陽性	0	0	2 (0.4) [0.5]	0	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.4]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

System Organ Class Preferred Term	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
好中球数減少	0	0	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (0.6) [0.8]	1 (0.3) [0.3]	5 (0.9) [0.8]	7 (0.6) [0.6]	1 (0.2) [0.2]	6 (0.7) [0.8]
好中球減少症	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.3]
貧血	0	0	2 (0.4) [0.5]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
リンパ球減少症	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.3) [0.4]	2 (0.4) [0.5]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.5]	5 (0.4) [0.4]	2 (0.4) [0.4]	3 (0.3) [0.4]
肉離れ	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
喘息	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Temporary interruption is defined as a temporary withholding of study drug that is followed by resumption of study drug during the study.

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.7.1 器官別有害事象の解析

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で認められた TEAE の SOC 別の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

- BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA で発現率が高かった TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「神経系障害」（SOC）であった（表 2.7.4.2-14）。
- All BARI AA でのこれらの TEAE（SOC）の発現率は 10 以上であった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、SOC 別 TEAE の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.6 に示す。

表 2.7.4.2-14　SOC 別の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36-Week Placebo-Controlled Period			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class	PBO (N=371) PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg (N=540) PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE	211 (56.9) [153.1]	221 (60.5) [160.9]	341 (63.1) [172.1]	239 (65.5) [132.9]	374 (69.3) [139.1]	763 (61.4) [126.7]	303 (55.0) [123.7]	491 (55.2) [124.5]
Infections and infestations	108 (29.1) [55.5]	118 (32.3) [62.9]	165 (30.6) [57.3]	140 (38.4) [53.3]	209 (38.7) [48.7]	424 (34.1) [47.2]	166 (30.1) [48.5]	262 (29.5) [44.7]
Skin and subcutaneous tissue disorders	44 (11.9) [19.5]	45 (12.3) [20.1]	77(14.3) [23.1]	57 (15.6) [17.2]	101 (18.7) [19.1]	191 (15.4) [17.1]	68 (12.3) [16.1]	124 (13.9) [17.6]
Gastrointestinal disorders	40 (10.8) [17.8]	41 (11.2) [18.3]	52 (9.6) [15.2]	48 (13.2) [14.3]	62 (11.5) [11.3]	140 (11.3) [12.3]	57 (10.3) [13.3]	82 (9.2) [11.4]
Investigations	19 (5.1) [7.9]	26 (7.1) [11.2]	65 (12.0) [18.9]	31 (8.5) [8.8]	79 (14.6) [14.5]	134 (10.8) [11.5]	39 (7.1) [8.8]	95 (10.7) [13.1]
Nervous system disorders	29 (7.8) [12.4]	28 (7.7) [12.1]	54 (10.0) [15.8]	35 (9.6) [10.1]	66 (12.2) [12.0]	117 (9.4) [10.0]	39 (7.1) [8.8]	77 (8.7) [10.5]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (8.4) [13.4]	27 (7.4) [11.6]	44 (8.1) [12.6]	43 (11.8) [12.4]	59 (10.9) [10.5]	113 (9.1) [9.6]	49 (8.9) [11.2]	64 (7.2) [8.6]
Injury, poisoning and procedural complications	22 (5.9) [9.3]	27 (7.4) [11.7]	30 (5.6) [8.4]	36 (9.9) [10.4]	42 (7.8) [7.4]	94 (7.6) [7.9]	41 (7.4) [9.3]	52 (5.8) [6.9]

	Week 36 data cut-off							
	36-Week Placebo-Controlled Period			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class	PBO (N=371) PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg (N=540) PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	18 (4.9) [7.6]	20 (5.5) [8.5]	36 (6.7) [10.2]	22 (6.0) [6.2]	45 (8.3) [7.9]	79 (6.4) [6.6]	26 (4.7) [5.8]	53 (6.0) [7.0]
Metabolism and nutrition disorders	15 (4.0) [6.3]	14 (3.8) [5.9]	32 (5.9) [9.1]	15 (4.1) [4.1]	41 (7.6) [7.2]	70 (5.6) [5.8]	21 (3.8) [4.6]	47 (5.3) [6.2]
General disorders and administration site conditions	13 (3.5) [5.4]	13 (3.6) [5.5]	35 (6.5) [9.9]	16 (4.4) [4.4]	41 (7.6) [7.2]	66 (5.3) [5.5]	19 (3.4) [4.2]	47 (5.3) [6.2]
Eye disorders	13 (3.5) [5.4]	8 (2.2) [3.3]	15 (2.8) [4.2]	12 (3.3) [3.3]	22 (4.1) [3.8]	41 (3.3) [3.3]	13 (2.4) [2.8]	27 (3.0) [3.5]
Psychiatric disorders	12 (3.2) [5.0]	10 (2.7) [4.2]	15 (2.8) [4.2]	13 (3.6) [3.6]	17 (3.1) [2.9]	41 (3.3) [3.3]	17 (3.1) [3.7]	23 (2.6) [3.0]
Surgical and medical procedures	6 (1.6) [2.5]	10 (2.7) [4.2]	12 (2.2) [3.3]	14 (3.8) [3.9]	21 (3.9) [3.6]	41 (3.3) [3.3]	15 (2.7) [3.3]	26 (2.9) [3.4]
Vascular disorders	9 (2.4) [3.7]	2 (0.5) [0.8]	16 (3.0) [4.4]	2 (0.5) [0.5]	23 (4.3) [3.9]	36 (2.9) [2.9]	5 (0.9) [1.1]	30 (3.4) [3.9]
Blood and lymphatic system disorders	6 (1.6) [2.5]	4 (1.1) [1.7]	15 (2.8) [4.2]	6 (1.6) [1.6]	20 (3.7) [3.4]	35 (2.8) [2.8]	6 (1.1) [1.3]	27 (3.0) [3.5]
Reproductive system and breast disorders	5 (1.3) [2.1]	5 (1.4) [2.1]	15 (2.8) [4.2]	6 (1.6) [1.6]	19 (3.5) [3.2]	32 (2.6) [2.6]	8 (1.5) [1.7]	24 (2.7) [3.1]
Hepatobiliary disorders	2 (0.5) [0.8]	3 (0.8) [1.2]	8 (1.5) [2.2]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	16 (1.3) [1.3]	7 (1.3) [1.5]	9 (1.0) [1.1]

	Week 36 data cut-off							
	36-Week Placebo-Controlled Period			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class	PBO (N=371) PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg (N=540) PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Ear and labyrinth disorders	5 (1.3) [2.1]	2 (0.5) [0.8]	8 (1.5) [2.2]	3 (0.8) [0.8]	11 (2.0) [1.9]	15 (1.2) [1.2]	4 (0.7) [0.9]	11 (1.2) [1.4]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.5) [0.8]	2 (0.5) [0.8]	5 (0.9) [1.4]	5 (1.4) [1.4]	8 (1.5) [1.3]	15 (1.2) [1.2]	6 (1.1) [1.3]	9 (1.0) [1.1]
Cardiac disorders	1 (0.3) [0.4]	4 (1.1) [1.7]	7 (1.3) [1.9]	4 (1.1) [1.1]	8 (1.5) [1.3]	14 (1.1) [1.1]	6 (1.1) [1.3]	8 (0.9) [1.0]
Renal and urinary disorders	6 (1.6) [2.5]	6 (1.6) [2.5]	3 (0.6) [0.8]	7 (1.9) [1.9]	6 (1.1) [1.0]	14 (1.1) [1.1]	8 (1.5) [1.7]	6 (0.7) [0.8]
Immune system disorders	0	2 (0.5) [0.8]	2 (0.4) [0.5]	3 (0.8) [0.8]	4 (0.7) [0.7]	8 (0.6) [0.6]	3 (0.5) [0.6]	5 (0.6) [0.6]
Endocrine disorders	4 (1.1) [1.6]	0	2 (0.4) [0.5]	0	3 (0.6) [0.5]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.4]
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Product issues	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.
MedDRA version 23.1.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.7.2 症候群別有害事象の解析

SOC 別の解析に加え、類似する PT と特定の臨床症状に関連する事象をまとめて集計し、症候群別の解析を行った。

有害事象の症候群グループ化には、MedDRA 標準検索式（standardized MedDRA queries：SMQ）、高位語（high-level term ：HLT）、医学的な判断に基づく PT の症候群グループ化、又は RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験に基づき安全性プロファイルを確立した際に使用した有害事象グループの定義を用いた。

以下に示す有害事象のグループに対して解析を実施した。いくつかの有害事象グループは、事前に規定した有害事象に含まれる。

- 上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛
- ざ瘡（HLT）
- 発疹（アレルギー反応／過敏症：第 2.7.4.2.1.9.13 項）
- 単純ヘルペス（第 2.7.4.2.1.9.1.5 項）
- 腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）
- 帯状疱疹（第 2.7.4.2.1.9.1.4 項）
- 顔面腫脹（アレルギー反応／過敏症：第 2.7.4.2.1.9.13 項）

本項では、事前に規定した注目すべき有害事象に記載していない、上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛、ざ瘡（HLT）、並びに腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の解析結果について述べる。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛、ざ瘡（HLT）、並びに腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の評価結果は、以下のとおり。

- ざ瘡（HLT）の発現割合は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2-15）。
- 上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛、並びに腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-15）。

上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛

- BARI AA PC では、本症候群の事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-15）。
- Ext BARI AA では、本症候群の事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
- All BARI AA では、本症候群の事象の発現率は、BARI AA PC と比較して増加しなかった。

ざ瘡（HLT）

- BARI AA PC では、ざ瘡（HLT 及び PT）の発現割合は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2-15）。ざ瘡（HLT 及び PT）の発現割合にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差はなかった。
- Ext BARI AA では、ざ瘡（HLT 及び PT）の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
- All BARI AA では、ざ瘡（HLT 及び PT）の発現率は、BARI AA PC と比較して増加しなかった。
  - All BARI AA では、ざ瘡（HLT）のほとんどがざ瘡（PT）であった。

腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛 [PT]の合計）

- BARI AA PC では、腹痛の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群とプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-15）。
- Ext BARI AA では、腹痛の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
- All BARI AA では、腹痛の発現率は、BARI AA PC と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、症候群別 TEAE の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.7 に示す。

表 2.7.4.2-15　症候群別 TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safey、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Upper Respiratory Tract Infection (HLT) and Oropharyngeal Pain	60 (16.2) [27.9]	52 (14.2) [23.8]	96 (17.8) [30.0]	65 (17.8) [20.3]	117 (21.7) [23.5]	217 (17.5) [20.5]	79 (14.3) [19.4]	135 (15.2) [20.1]
Acne (HLT)	8 (2.2) [3.3]	22 (6.0) [9.4]	32 (5.9) [9.1]	25 (6.8) [7.1]	35 (6.5) [6.2]	73 (5.9) [6.1]	28 (5.1) [6.3]	44 (4.9) [5.9]
Abdominal pain (3 PTs of abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower)	6 (1.6) [2.5]	10 (2.7) [4.2]	5 (0.9) [1.4]	13 (3.6) [3.6]	5 (0.9) [0.8]	22 (1.8) [1.8]	13 (2.4) [2.8]	9 (1.0) [1.2]

Abbreviations: HLT = high-level term; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.8 有害事象の結論

個別試験データ及び併合解析セット（Week 36 data cut-off）を用いて有害事象を評価した結果、

- AA を対象とした臨床試験では、データカットオフ日までに死亡は報告されなかった（第 2.7.4.2.1.1 項、第 2.7.4.2.1.4 項）。
- 重篤な有害事象の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（第 2.7.4.2.1.1 項、第 2.7.4.2.1.5.1 項）。また、併合解析で最も多く認められたのは、「傷害、中毒および処置合併症」（SOC）であり、大部分は骨折関連の PT であった。重篤な有害事象（PT）の発現率は低かった。
- 発現割合の高かった TEAE は、上気道感染、上咽頭炎、頭痛、ざ瘡、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び尿路感染であり、総曝露量が大きくなっても TEAE の発現率は増加しなかった（第 2.7.4.2.1.1 項、第 2.7.4.2.1.3 項）。TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった。
- 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合にバリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1 項、第 2.7.4.2.1.6.1 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれかの群で 1 例にのみ認められたものであった。
- 治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多くみられたのは、「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象であった（第 2.7.4.2.1.1 項、第 2.7.4.2.1.6.2 項）。治験薬投与を中断した被験者の 90%以上が、治験薬投与を再開した。

2.7.4.2.1.9 事前に規定した注目すべき有害事象

各事象が注目すべき有害事象に設定された背景並びに医薬品リスク管理計画書及び添付文書の状況は表 2.7.4.7-1 に、各事象の定義及び評価方法は表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.2.1.9.1 潜在的な日和見感染を含む感染症

2.7.4.2.1.9.1.1 感染症（全体）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での感染症の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.2-16）。
- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.2-16）。
  - 重篤な感染症：バリシチニブ群の 3 例で重篤な感染症が認められたが、いずれも治験薬の投与中止には至らず、被験者は回復した。プラセボ群では認められなかった。
    - 腎盂腎炎（バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群で各 1 例）
    - COVID-19 肺炎（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例）
  - 治験薬の投与中止又は中断に至った感染症：
    - 治験薬の投与中止：下気道感染（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例）
    - 治験薬の投与中断：バリシチニブ群では、帯状疱疹による被験者が多かった（バリシチニブ 2 mg 群で 4/12 例、バリシチニブ 4 mg 群で 3/11 例）。
  - 感染症：いずれの投与群でも、上気道感染、上咽頭炎の発現割合が高かった。上気道感染及び上咽頭炎の発現割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
  - 重症度が高度の感染症：大部分の感染症の重症度は軽度又は中等度であった。高度の感染症の報告は少なかった。
    - 腎盂腎炎（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例）
    - 憩室炎（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例）
    - 副鼻腔炎（プラセボ群で 1 例）

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で同様であった（表 2.7.4.2-16）。
  - 重篤な感染症：バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で重篤な感染症の発現率は低かった。BARI AA PC から新たに認められた重篤な感染症は、2 例で報告されたが、いずれの事象も治験薬の投与中止には至らず、被験者は回復した。
    - 憩室炎（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例）
    - 帯状疱疹（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例）
  - 治験薬の投与中止又は中断に至った感染症：BARI AA PC から新たに認められた事象は、以下のとおり。
    - 治験薬の投与中止：COVID-19（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例）
    - 治験薬の投与中断：帯状疱疹による被験者が多かった（バリシチニブ 2 mg 群で 5/14 例、バリシチニブ 4 mg 群で 7/20 例）。
  - 感染症：BARI AA PC と同様、発現率が高かった感染症は、上気道感染及び上咽頭炎であった。感染症の発現率は、BARI AA PC と比較して増加しなかった。
    - 上気道感染：バリシチニブ 2 mg 群 発現率 9.5、バリシチニブ 4 mg 群 発現率 8.8
    - 上咽頭炎：バリシチニブ 2 mg 群 発現率 5.9、バリシチニブ 4 mg 群 発現率 7.8
  - 重症度が高度の感染症：BARI AA PC と同様、大部分の感染症の重症度は軽度又は中等度であった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現率に、All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-16）。
  - 重篤な感染症：All BARI AA での重篤な感染症の発現率は低かった。Ext BARI AA から新たに認められた重篤な感染症は、2 例で報告されたが、いずれの事象も治験薬の投与中止には至らず、被験者は回復した。
    - COVID-19 肺炎（All BARI 4-mg AA で 1 例）
    - 水痘（All BARI 4-mg AA で 1 例）
  - 感染症：All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA での感染症の発現率は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、感染症（全体）の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.1 に示す。

表 2.7.4.2-16　感染症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE	108 (29.1) [55.5]	118 (32.3) [62.9]	165 (30.6) [57.3]	140 (38.4) [53.3]	209 (38.7) [48.7]	424 (34.1) [47.2]	166 (30.1) [48.5]	262 (29.5) [44.7]
SAE	0	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.5]	7 (0.6) [0.6]	2 (0.4) [0.4]	5 (0.6) [0.6]
Permanent DC from study drug due to AE	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Temporary interruption from study drug due to AE	10 (2.7) [4.1]	12 (3.3) [5.0]	11 (2.0) [3.0]	14 (3.8) [3.9]	20 (3.7) [3.4]	40 (3.2) [3.2]	16 (2.9) [3.5]	24 (2.7) [3.1]
TE opportunistic infection	0	0	0	0	0	0	0	0
TE herpes zoster	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [2.1]	5 (0.9) [1.4]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	19 (1.5) [1.5]	7 (1.3) [1.5]	12 (1.3) [1.5]
TE herpes simplex	12 (3.2) [5.0]	9 (2.5) [3.8]	7 (1.3) [1.9]	10 (2.7) [2.8]	15 (2.8) [2.5]	30 (2.4) [2.4]	10 (1.8) [2.2]	20 (2.2) [2.6]
TE tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	4 (1.1) [1.6]	4 (1.1) [1.7]	2 (0.4) [0.5]	7 (1.9) [1.9]	6 (1.1) [1.0]	16 (1.3) [1.3]	7 (1.3) [1.5]	9 (1.0) [1.1]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.1.2 日和見感染

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA のいずれでも、日和見感染は発現しなかった（表 2.7.4.2-16）。

2.7.4.2.1.9.1.3 結核

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA のいずれでも、結核は発現しなかった（表 2.7.4.2-16）。

2.7.4.2.1.9.1.4 帯状疱疹（症候群別）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での帯状疱疹の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

- 帯状疱疹の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.2-17）。
  - 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。
  - 重篤な帯状疱疹の 1 例を除き、帯状疱疹の重症度は軽度又は中等度であった。いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 帯状疱疹の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-17）。
  - 重篤な帯状疱疹、治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。
  - 帯状疱疹は、いずれも重症度が軽度又は中等度であった。いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 帯状疱疹の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
  - 重篤な帯状疱疹は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみで認められた。限局性であり、多神経分節性ではなかった。
    - ✧ バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で高度の帯状疱疹が認められ、9 日間持続した。本事象は重篤と判断された。被験者は回復した。
  - 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。
  - 重篤な帯状疱疹の 1 例を除き、帯状疱疹の重症度は軽度又は中等度であった。いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 帯状疱疹の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。
  - Ext BARI AA から新たに重篤又は高度の帯状疱疹は認められなかった。
  - 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。
  - Ext BARI AA から新たに認められた帯状疱疹は、いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。
  - 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA の帯状疱疹の発現率は、それぞれ BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、帯状疱疹の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.7 及び Section 5.7.1 に示す。

表 2.7.4.2-17 帯状疱疹（症候群別）の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE of Herpes zoster	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [2.1]	5 (0.9) [1.4]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	19 (1.5) [1.5]	7 (1.3) [1.5]	12 (1.3) [1.5]
SAE	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
AE severity								
Mild	0	3 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.8)	4 (0.7)	9 (0.7)	3 (0.5)	6 (0.7)
Moderate	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.6)	3 (0.8)	4 (0.7)	9 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.6)
Severe	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prior herpes zoster	0	0	0	0	0	0	0	0
Prior herpes zoster vaccination	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Permanent DC from study drug due to AE	0	0	0	0	0	0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE	1 (0.3) [0.41]	4 (1.1) [1.66]	3 (0.6) [0.82]	5 (1.4) [1.4]	7 (1.3) [1.2]	14 (1.1) [1.1]	6 (1.1) [1.3]	8 (0.9) [1.0]
Treated with antiviral medication	2 (0.5) [0.82]	5 (1.4) [2.08]	5 (0.9) [1.38]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	18 (1.4) [1.4]	6 (1.1) [1.3]	12 (1.3) [1.5]
Recovered or resolved	2 (0.5) [0.82]	5 (1.4) [2.08]	5 (0.9) [1.38]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	19 (1.5) [1.5]	7 (1.3) [1.5]	12 (1.3) [1.5]
Localized or non-multidermatomal	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [2.1]	5 (0.9) [1.4]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	19 (1.5) [1.5]	7 (1.3) [1.5]	12 (1.3) [1.5]
Multidermatomal	0	0	0	0	0	0	0	0
Disseminated	0	0	0	0	0	0	0	0
Preferred terms								
Herpes zoster	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [2.1]	5 (0.9) [1.4]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]	19 (1.5) [1.5]	7 (1.3) [1.5]	12 (1.3) [1.5]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.1.5 単純ヘルペス（症候群別）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での単純ヘルペスの発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

- 単純ヘルペス（症候群別）の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.2-18）。
  - いずれも重症度は軽度又は中等度であり、いずれの被験者も回復した。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 単純ヘルペス（症候群別）の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-18）。
  - 重篤又は治験薬の投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）は認められなかった。
  - 単純ヘルペス（症候群別）で最も多く報告された PT は口腔ヘルペスであった。本症候群で認められた PT の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった。
  - 単純ヘルペス（症候群別）のいずれも重症度は軽度又は中等度であり、いずれの被験者も回復した。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 単純ヘルペス（症候群別）の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
  - 単純ヘルペス（症候群別）の発現状況は、BARI AA PC と同様であった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 単純ヘルペス（症候群別）の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。
  - 単純ヘルペス（症候群別）の発現状況は、BARI AA PC と同様であった。
  - 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA、及び All BARI 4-mg AA の単純ヘルペス（症候群）の発現率は、それぞれ BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、単純ヘルペス（症候群）の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.4.7 及び Section 5.7.1 に示す。

表 2.7.4.2-18　単純ヘルペス（症候群別）の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE of Herpes simplex	12 (3.2) [5.0]	9 (2.5) [3.8]	7 (1.3) [1.9]	10 (2.7) [2.8]	15 (2.8) [2.5]	30 (2.4) [2.4]	10 (1.8) [2.2]	20 (2.2) [2.6]
SAE	0	0	0	0	0	0	0	0
AE severity								
Mild	9 (2.4)	6 (1.6)	5 (0.9)	7 (1.9)	13 (2.4)	25 (2.0)	7 (1.3)	18 (2.0)
Moderate	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.8)	2 (0.4)	5 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.2)
Severe	0	0	0	0	0	0	0	0
Permanent DC from study drug due to AE	0	0	0	0	0	0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Treated with antiviral medication	4 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.6)	5 (1.4)	6 (1.1)	15 (1.2)	5 (0.9)	10 (1.1)
Recovered or resolved	12 (3.2)	9 (2.5)	7 (1.3)	10 (2.7)	15 (2.8)	29 (2.3)	10 (1.8)	19 (2.1)
Preferred terms								
Oral herpes	9 (2.4) [3.7]	6 (1.6) [2.5]	7 (1.3) [1.9]	7 (1.9) [1.9]	13 (2.4) [2.2]	24 (1.9) [1.9]	7 (1.3) [1.5]	17 (1.9) [2.2]
Herpes simplex	2 (0.5) [0.8]	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	2 (0.4) [0.3]	5 (0.4) [0.4]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.4]
Genital herpes	1 (0.3) [0.4]	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	1 (0.1) [0.1]
Genital herpes simplex	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PC = placebo-controlled; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
MedDRA version 23.1.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.1.6 ウイルスの再活性化

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での B 型肝炎ウイルスの再活性化の状況を評価した結果は、以下のとおり。

- AA を対象とした試験で B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。
- All BARI AA では、ベースラインで B 型肝炎ウイルス表面抗体（HBsAb）陽性及び B 型肝炎ウイルスコア抗体（HBcAb）陽性であった被験者 2 例のみで、LLOD（IU/mL）未満の HBV DNA が検出された。被験者の肝機能検査値は基準範囲内であった。また、本被験者に対して治療等の処置は行われなかった。
  - プラセボ群に割り付けられ、長期投与期間の Day 260 からバリシチニブ 4 mg を投与された 6[redacted]歳の[redacted]被験者で、Day 365 に LLOD 未満の HBV DNA が検出されたが、その後 HBV DNA は検出されなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、HBV DNA 検査の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.1 に示す。

2.7.4.2.1.9.1.7 結論

併合解析セット（Week 36 data cut-off）を用いて感染症について評価した結果、

- 感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は中止に至った感染症の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（第 2.7.4.2.1.9.1.1 項）。
  - 重篤な感染症の発現率は、低かった。
  - 最も発現率が高い感染症は、上気道感染であった。
  - 大部分の感染症の重症度は軽度又は中等度であった。
- AA を対象とした臨床試験では、日和見感染及び結核は認められなかった（表 2.7.4.2-16）。
- 帯状疱疹の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（第 2.7.4.2.1.9.1.4 項）。
  - 重篤な帯状疱疹は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみであり、これ以外の帯状疱疹の重症度は軽度又は中等度であった。いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。
  - 治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。
- 単純ヘルペス（症候群別）の発現状況は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で同様であった（第 2.7.4.2.1.9.1.5 項）。
  - いずれも重症度は軽度又は中等度であり、いずれの被験者も回復した。
- AA を対象とした臨床試験で、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった（第 2.7.4.2.1.9.1.6 項）。

2.7.4.2.1.9.2 血液学的変化

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）グレードの悪化が認められた被験者の割合を評価した。

2.7.4.2.1.9.2.1 好中球数

併合解析セット（Week 36 data cut-off）で好中球数減少を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC BARI AA PC では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群、プラセボ群の順に高かったが、その大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった（表 2.7.4.2-19）。
  - グレード 3 以上に悪化した被験者は少なかった。プラセボ群で認められず、バリシチニブ 2 mg 群で 2 例、バリシチニブ 4 mg 群で 5 例に認められた。グレード 4 への悪化は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群で各 1 例のみに認められた。
    - バリシチニブ 2 mg 群の 1 例：2[redacted]歳の[redacted]被験者は、バリシチニブの初回投与の 29 日後（Day 29）にグレード 4 の好中球減少症を発現し、Day 57 までに回復した。それ以降、好中球数の減少は認められなかった。Day 33 に中等度の口腔ヘルペスが発現し、同日にアシクロビルの投与が開始された。
    - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：4[redacted]歳の[redacted]被験者は、バリシチニブの初回投与 111 日後（Day 111）にグレード 4 の好中球減少症を発現し、Day 169 までに回復した。それ以降、好中球数の減少は認められなかった。
- Week 36 までの期間、好中球数のベースライン値からの減少量は小さく、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。Week 36 までの各来院時の減少量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-1）。
  - プラセボ群： -0.10×10^9 cells/L
  - バリシチニブ 2 mg 群： -0.14×10^9 cells/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： -0.34×10^9 cells/L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の好中球数は、Week 4 及び Week 8 でベースライン値と比較して減少したが、Week 16 までにベースライン値付近まで回復した。その後 Week 36 まで安定していた（図 2.7.4.7-1）。

Ext BARI AA Ext BARI AA では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、その大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった（表 2.7.4.2-19）。
  - グレード 3 以上に悪化した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。BARI AA PC から、新たにグレード 4 への悪化がバリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみに認められた。

- ✧ バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：3[redacted]歳の[redacted]被験者は、Day 359 にグレード 4 の好中球減少症を発現した。
  バリシチニブの初回投与 87 日後（Day 87）に一過性の好中球減少症を発現し、回復したが、以降、好中球数は基準値下限付近で推移した。Day 285 に有害事象として好中球減少症が報告された。好中球数はさらに減少し、Day 359 にグレード 4 の好中球減少症が発現した。Day 362～388 に治験薬の投与が中断され、好中球数は Day 374 までに回復した。この間、Day 313 に胃腸炎が発現し、Day 316 までに回復した。また、Day 352 に咳嗽が発現した。

- Week 52 までの期間、好中球数のベースライン値からの減少量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の減少量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-2）。
  - ➢ バリシチニブ 2 mg 群： -0.14×10^9 cells/L
  - ➢ バリシチニブ 4 mg 群： -0.34×10^9 cells/L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニッブ 4 mg 群の好中球数は、Week 4 及び Week 8 でベースライン値と比較して減少したが、Week 16 までにベースライン値付近まで回復した。その後、Week 52 まで安定していた（図 2.7.4.7-2）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かったが、その大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった（表 2.7.4.2-19）。
  - ➢ グレード 3 以上へ悪化した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。Ext BARI AA から、新たに All BARI 4-mg AA の 1 例でグレード 4 への悪化が認められた。
    - ✧ All BARI 4-mg AA の 1 例： 2[redacted]歳の[redacted]被験者は、プラセボ群に割り付けられ、Day 252 からバリシチニブ 4 mg を投与され、Day 308 にグレード 4 の好中球減少症を発現した。好中球減少症の有害事象のため、Day 343 に治験薬の投与及び試験を中止した。中止時に好中球数は回復しており、基準範囲内であると報告された。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA で、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA の CTCAE グレードが悪化した被験者の発現割合は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現割合と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、好中球数減少の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.2 に示す。

2.7.4.2.1.9.2.2 リンパ球数

併合解析セット（Week 36 data cut-off）でリンパ球数の変動を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-19）。大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった。
  - グレード 3 以上への悪化は、バリシチニブ 4 mg 群で 2 例のみに認められた。グレード 4 へ悪化した被験者はいなかった。
- Week 36 までの期間、リンパ球数のベースラインからの増加量は小さく、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。Week 36 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-3）。
  - プラセボ群： 0.10×10^9 cells/L
  - バリシチニブ 2 mg 群： 0.32×10^9 cells/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 0.32×10^9 cells/L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群のリンパ球数は、Week 4 及び Week 8 でベースライン値と比較して増加したが、Week 12 にベースライン値付近まで低下した。その後 Week 36 まで安定していた（図 2.7.4.7-3）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった（表 2.7.4.2-19）。
  - BARI AA PC から、新たにグレード 3 以上へ悪化した被験者はバリシチニブ 4 mg 群で 1 例のみに認められた。グレード 4 へ悪化した被験者はいなかった。
- Week 52 までの期間、リンパ球数のベースラインからの増加量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-4）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： 0.32×10^9 cells/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 0.32×10^9 cells/L
- バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群のリンパ球数は、Week 4 及び Week 8 でベースライン値と比較して増加したが、Week 12 にベースライン値付近まで低下した。その後 Week 52 まで安定していた（図 2.7.4.7-4）。

All BARI AA

- All BARI AA では、CTCAE グレードが悪化した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-19）
  - Ext BARI AA から、新たにグレード 3 以上へ悪化した被験者はいなかった。

- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA で、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA の CTCAE グレードが悪化した被験者の発現割合は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現割合と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、リンパ球数変動の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.2 に示す。

2.7.4.2.1.9.2.3 ヘモグロビン

併合解析セット（Week 36 data cut-off）でヘモグロビン低下（貧血）を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群、プラセボ群の順に高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった（表 2.7.4.2-19）。
  - グレード 3 以上への悪化は、バリシチニブ 4 mg 群の 2 例のみで認められた。グレード 4 への悪化は、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例に認められた。
    - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例： 2[redacted]歳の[redacted]被験者は、胃腸出血の病歴があった。ベースラインでヘモグロビン低値であり、バリシチニブ 4 mg を投与され、ヘモグロビン減少が続き、初回投与の 57 日後（Day 57）にグレード 4 のヘモグロビン減少（貧血）が認められた。同時に貧血の有害事象が報告された。治験薬の投与が中断され、鉄剤及び総合ビタミン剤が投与された。ヘモグロビン値は回復したが、治験薬の投与再開時にヘモグロビン値が再度減少し始め、低値が持続した。治験薬の投与が中止され、中止時にはヘモグロビン値はベースライン値まで回復したが、基準値未満であった。被験者には、胃腸出血が貧血の原因であることを除外するための内視鏡検査が予定されている。
- Week 36 までの期間、ヘモグロビンのベースラインからの減少量は小さく、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。Week 36 までの各来院時の減少量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-5）。
  - プラセボ群： -0.08 mmol/L
  - バリシチニブ 2 mg 群： -0.19 mmol/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： -0.30 mmol/L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群でヘモグロビンは Week 4 でベースライン値と比較して減少し、減少傾向は Week 16 までみられた。その後ヘモグロビンの回復傾向がみられたものの、Week 36 までベースライン値と比較して低値であった（図 2.7.4.7-5）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった。（表 2.7.4.2-19）。
  - BARI AA PC から新たにグレード 3 以上へ悪化した被験者はいなかった。
- Week 52 までの期間、ヘモグロビンのベースラインからの減少量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の減少量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-6）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： -0.19 mmol/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： -0.30 mmol/L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群でヘモグロビンは Week 4 でベースライン値と比較して減少し、減少傾向は Week 16 までみられた。その後ヘモグロビンの回復傾向はみられたものの、Week 52 までベースライン値と比較して低値であった（図 2.7.4.7-6）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かった（表 2.7.4.2-19）。
  - BARI AA PC から新たにグレード 3 以上へ悪化した被験者はいなかった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA で、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA の CTCAE グレードが悪化した被験者の発現割合は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現割合と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、ヘモグロビン低下（貧血）の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.2 に示す。

2.7.4.2.1.9.2.4 血小板数

併合解析セット（Week 36 data cut-off）で血小板増加症を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 400 × 10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群、プラセボ群の順に高かった（表 2.7.4.2-19）。
  - 600 × 10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例、4 mg 群の 2 例のみで認められた。
    - バリシチニブ 2 mg 群の 1 例及びバリシチニブ 4 mg 群の 2 例ともに血小板数が 600 × 10^9 /L 超に増加したのは 1 回のみであった。これらの血小板増加症と血栓塞栓性の事象の関連は認められなかった。1 例は、その他の測定時点の血小板数は

基準値範囲内であった。また、他の 2 例では、試験期間中の血小板数は高値であった。

- Week 36 までの期間、血小板数のベースラインからの増加量は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて大きかった。Week 36 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-7）。
  - プラセボ群： 0.95×10^9 /L
  - バリシチニブ 2 mg 群： 22.6×10^9 /L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 39.6×10^9 /L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の血小板数は、それぞれ Week 12、Week 16 までベースライン値と比較して増加した。その後 Week 36 までベースライン値と比較して高値であった（図 2.7.4.7-7）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 400×10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった（表 2.7.4.2-19）。
  - BARI AA PC から新たに 600×10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者は、バリシチニブ 2 mg 及びバリシチニブ 4 mg 群の各 1 例で認められた。
    - ✧ バリシチニブ 2 mg 群の 1 例：4[redacted]歳の[redacted]被験者は、ベースラインで血小板数が 530×10^9 /L であり、試験期間を通じて高値で変動した。Day 306 及び Day 393 の 2 回、血小板数が 600×10^9 /L 超へ増加したが、血栓塞栓症は認められなかった。
    - ✧ バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：3[redacted]歳の[redacted]被験者は、Day 406 に 1 回、血小板数が 600×10^9 /L 超へ増加した。Day 390 に足関節部骨折を報告した。血栓塞栓症は認められなかった。甲状腺結節のため治験薬の投与が中止された。
- Week 52 までの期間、血小板数のベースラインからの増加量に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。Week 52 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-8）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： 29.3×10^9 /L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 42.1×10^9 /L
- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の血小板数は、それぞれ Week 12、Week 16 までベースライン値と比べて増加した。その後 Week 52 までベースライン値と比較して高値であった（図 2.7.4.7-8）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 400×10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者の割合は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かった。
  - Ext BARI AA から、新たに 600×10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者は、All BARI 4-mg AA の 1 例のみであった。

- ✧ All BARI 4-mg AA の 1 例： 4[redacted]歳の[redacted]被験者は、プラセボ群に割り付けられ、その後バリシチニブ 4 mg が投与された。ベースライン及びプラセボ投与中の血小板数は基準値範囲内であったが、バリシチニブ 4 mg を投与後に増加し、Day 533 に 607 × 10^9 /L となった。血小板数は改善したが、高値で維持された。血栓塞栓症は報告されなかった。

- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA で、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA の 400 × 10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者の割合は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現割合と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、血小板増加症の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.2 に示す。

2.7.4.2.1.9.2.5 結論

好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン及び血小板数の変化は、RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で認められたバリシチニブの安全性プロファイルと一致していた。

表 2.7.4.2-19　試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合
（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1243 n (%)	BARI 2 mg N=551 n (%)	BARI 4 mg N=889 n (%)
Neutrophils								
Any CTCAE grade increase	47 (12.8)	57 (15.8)	107 (20.0)	62 (17.2)	126 (23.5)	226 (18.5)	71 (13.4)	153 (17.9)
CTCAE Grade 3+ (<1.0x10^9/L)	0	2 (0.6)	5 (0.9)	4 (1.1)	8 (1.5)	15 (1.2)	4 (0.8)	11 (1.3)
Lymphocytes								
Any CTCAE grade increase	30 (8.2)	34 (9.4)	59 (11.0)	42 (11.7)	91 (17.0)	154 (12.6)	51 (9.6)	102 (11.9)
CTCAE Grade 3+ (<0.5x10^9/L)	0	0	2 (0.4)	0	3 (0.6)	3 (0.2)	0	3 (0.4)
Hemoglobin								
Any CTCAE grade increase	17 (4.6)	27 (7.5)	59 (11.0)	34 (9.4)	84 (15.6)	146 (11.9)	42 (7.9)	101 (11.8)
CTCAE Grade 3+ (<8.0 g/dL)	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Platelets								
Thrombocytosis (>400x10^9/L)	16 (4.6)	32 (9.2)	74 (14.2)	36 (10.4)	100 (19.2)	173(14.9)	43 (8.7)	123 (15.3)
Thrombocytosis (>600x10^9/L)	0	1 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.5)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; PC = placebo-controlled.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

CTCAE version 5.0 is used.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.3 脂質レベルへの影響

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの全米コレステロール教育プログラム（National Cholesterol Education Program：NCEP）基準の区分の上昇が認められた被験者の割合を評価した。

2.7.4.2.1.9.3.1 総コレステロール、低比重リポ蛋白（LDL）、高比重リポ蛋白（HDL）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）で総コレステロール、LDL、及び HDL の増加を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 総コレステロール、LDL、及び HDL で NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2-20）。
  - 総コレステロールの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。また、LDL 及び HDL の NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で大きな差はみられなかった。
- Week 36 までの期間、総コレステロール、LDL、及び HDL のベースライン値からの増加量は、以下のとおりであり、バリシチニブ群とプラセボ群で大きな差はみられなかった。Week 36 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-9、図 2.7.4.7-11、及び図 2.7.4.7-13）。

	総コレステロール	LDL	HDL
プラセボ群：	0.06 mmol/L	0.04 mmol/L	増加せず
バリシチニブ 2 mg 群：	0.29 mmol/L	0.16 mmol/L	0.11 mmol/L
バリシチニブ 4 mg 群：	0.43 mmol/L	0.25 mmol/L	0.17 mmol/L

- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の総コレステロール、LDL、及び HDL は、いずれも Week 12 でベースライン値と比較して増加した。Week 12 から Week 36 にかけて、総コレステロール及び LDL は増加し、HDL は安定していた（図 2.7.4.7-9、図 2.7.4.7-11、及び図 2.7.4.7-13）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 総コレステロール及び LDL で NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった（表 2.7.4.2-20）。HDL では、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。
- Week 52 までの期間、総コレステロール、LDL、及び HDL のベースライン値からの増加量は以下のとおりであり、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められな

かった。Week 52 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-10、図 2.7.4.7-12、及び図 2.7.4.7-14）。

	総コレステロール	LDL	HDL
バリシチニブ 2 mg 群：	0.41 mmol/L	0.24 mmol/L	0.17 mmol/L
バリシチニブ 4 mg 群：	0.46 mmol/L	0.26 mmol/L	0.17 mmol/L

- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の総コレステロール、LDL、及び HDL は、いずれも Week 12 でベースライン値と比較して増加した。Week 12 から Week 52 にかけて、総コレステロール及び LDL は増加し、HDL は安定していた（図 2.7.4.7-10、図 2.7.4.7-12、及び図 2.7.4.7-14）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 総コレステロール、LDL、及び HDL で NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の発現割合は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かった（表 2.7.4.2-20）。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA での総コレステロール、LDL、及び HDL で NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の発現割合は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現割合と比較して増加しなかった。

LDL の HDL に対する比

BARI AA PC 及び Ext BARI AA では、LDL の HDL に対する比は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群のいずれも安定していた（図 2.7.4.7-15、図 2.7.4.7-16）。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、総コレステロール、LDL、及び HDL の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.3 に示す。

2.7.4.2.1.9.3.2 トリグリセリド

併合解析セット（Week 36 data cut-off）でトリグリセリドの増加を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、プラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-20）。
- Week 36 までの期間、トリグリセリドのベースライン値からの変化量は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、プラセボ群のいずれもわずかであり、増加はみられなかった（図 2.7.4.7-17）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- BARI AA PC と同様に、トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
- Week 52 までの期間、トリグリセリドのベースライン値からの変化量は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群のいずれもわずかであり、増加はみられなかった（図 2.7.4.7-18）。

All BARI AA

All BARI AA では、トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、トリグリセリドの詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.3 に示す。

表 2.7.4.2-20　試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36-Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1243 n (%)	BARI 2 mg N=551 n (%)	BARI 4 mg N=889 n (%)
Total Cholesterol NCEP Criteria High (≥ 6.21 mmol/L)	25 (7.9)	51 (16.7)	90 (18.8)	53 (17.2)	117 (24.4)	205 (20.0)	58 (13.6)	143 (20.3)
LDL NCEP Criteria Borderline High+ (≥ 3.36 mmol/L)	47 (17.7)	59 (22.3)	114 (28.1)	63 (23.6)	138 (33.9)	244 (28.8)	74 (20.7)	162 (28.3)
LDL NCEP Criteria High+ (≥ 4.14 mmol/L)	11 (3.4)	31 (9.8)	59 (12.2)	36 (11.3)	78 (16.0)	140 (13.3)	42 (9.4)	92 (12.6)
HDL NCEP Criteria High (≥ 1.55 mmol/L)	24 (11.9)	76 (38.8)	129 (42.4)	80 (40.6)	144 (47.4)	272 (41.5)	94 (33.9)	173 (40.9)
Triglycerides NCEP Criteria High+ (≥2.26 mmol/L)	43 (13.4)	47 (15.4)	52 (11.0)	51 (16.6)	66 (14.0)	147 (14.5)	63 (14.5)	78 (11.2)
Triglycerides NCEP Criteria Very High (≥5.65 mmol/L)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.0)	9 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.8)

Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; NCEP = National Cholesterol Education Program; PC = placebo-controlled.
Percentages are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.3.3 脂質レベルの変化に関連する有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での高脂血症に関連する有害事象の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

- 高脂血症に関連する有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ群と比較して高い傾向がみられたが、バリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-21）。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA では、バリシチニブ 4 mg 群の高脂血症に関連する有害事象の発現率は、BARI AA PC で認められた発現率と比較して増加しなかった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、高脂血症に関連する有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で大きな差はみられなかった（表 2.7.4.2-21）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、高脂血症に関連する有害事象の発現率は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、BARI AA PC で認められたバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して低かった（表 2.7.4.2-21）。

All BARI AA

All BARI AA では、高脂血症に関連する有害事象の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-21）。

総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA、及び All BARI 4-mg AA の高脂血症に関連する有害事象の発現率は、それぞれ BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、高脂血症に関連する有害事象の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.3 に示す。

2.7.4.2.1.9.3.4 結論

- バリシチニブ群では、LDL 及び HDL の増加並びにそれに伴う総コレステロールの増加が Week 12 に認められた。
- バリシチニブ群でトリグリセリドのベースライン値からの増加はみられず、NCEP 基準の区分が変動した被験者の割合にも、プラセボ群との差は認められなかった。
- 高脂血症に関連する有害事象の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ群と比較して高い傾向がみられたが、バリシチニブ 2 mg 群とプラセボ群で差は認められなかった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい Ext BARI AA では、バリシチニブ 4 mg 群の高脂血症に関連する有害事象の発現率は、BARI AA PC で認められた発現率と比較して増加しなかった。

なお、第 2.7.4.2.1.9.4 項で MACE 及びその他の心血管系イベントについて示すとおり、AA を対象とした臨床試験のデータでは、心臓系及び心血管系イベントとコレステロール増加との関連は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-21　MedDRA SMQ に基づき特定された高脂血症に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率
（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients ≥ 1 TEAE	12 (3.2) [5.0]	13 (3.6) [5.5]	36 (6.7) [10.2]	15 (4.1) [4.2]	45 (8.3) [8.0]	68 (5.5) [5.6]	19 (3.4) [4.2]	49 (5.5) [6.5]
Dyslipidaemia	3 (0.8) [1.2]	0	9 (1.7) [2.5]	0	12 (2.2) [2.0]	16 (1.3) [1.3]	3 (0.5) [0.6]	13 (1.5) [1.7]
Hyperlipidaemia	2 (0.5) [0.8]	3 (0.8) [1.2]	5 (0.9) [1.4]	4 (1.1) [1.1]	8 (1.5) [1.3]	14 (1.1) [1.1]	5 (0.9) [1.1]	9 (1.0) [1.2]
Blood cholesterol increased	2 (0.5) [0.8]	4 (1.1) [1.7]	7 (1.3) [1.9]	5 (1.4) [1.4]	7 (1.3) [1.2]	13 (1.0) [1.0]	5 (0.9) [1.1]	8 (0.9) [1.0]
Hypercholesterolaemia	3 (0.8) [1.2]	5 (1.4) [2.1]	7 (1.3) [1.9]	5 (1.4) [1.4]	7 (1.3) [1.2]	12 (1.0) [1.0]	5 (0.9) [1.1]	7 (0.8) [0.9]
Blood triglycerides increased	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	5 (0.9) [1.4]	1 (0.3) [0.3]	7 (1.3) [1.2]	9 (0.7) [0.7]	1 (0.2) [0.2]	8 (0.9) [1.0]
Hypertriglyceridaemia	2 (0.5) [0.8]	1 (0.3) [0.4]	4 (0.7) [1.1]	1 (0.3) [0.3]	5 (0.9) [0.8]	7 (0.6) [0.6]	1 (0.2) [0.2]	6 (0.7) [0.8]
Low density lipoprotein increased	2 (0.5) [0.8]	0	2 (0.4) [0.5]	1 (0.3) [0.3]	3 (0.6) [0.5]	5 (0.4) [0.4]	1 (0.2) [0.2]	4 (0.4) [0.5]
Lipids increased	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Type V hyperlipidaemia	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred terms are sorted in decreasing frequency within the All BARI AA.

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.4 主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での主要な心血管イベント（MACE）及びその他の心血管系イベントの発現状況を評価した。

MACE は、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例にのみ認められた（表 2.7.4.2-22）。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- MACE は、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例に認められた（表 2.7.4.2-22）。
  - バリシチニブ 2 mg 群の 1 例：4[redacted]歳の[redacted]被験者がバリシチニブ 2 mg の投与開始約 9 ヵ月後に急性心筋梗塞を発現した。本被験者は喫煙、肥満（body mass index：BMI 34）、高コレステロール血症、心房細動、及び高血圧（リシノプリルにより治療）等の複数の危険因子を有していた。試験登録時から HDL 低値及びトリグリセリド高値が認められていた。治験薬の投与が 2 日間中断され、その後再開された。被験者は本事象から回復した。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。
- その他の心血管系イベントが 2 例で認められた（表 2.7.4.2-22）。また、併合解析のデータカットオフ日以降に、1 例の被験者で報告された心室性期外収縮が、外部の CEC により、その他の心血管系イベントと判定された。
  - 冠動脈血行再建：1 例
    - バリシチニブ 2 mg 群の 1 例：急性心筋梗塞を発現した被験者で冠動脈血行再建が報告された。
  - 重篤な不整脈：2 例
    - バリシチニブ 4 mg の 1 例：肥満（ベースライン時の BMI 32）を有する 7[redacted]歳の[redacted]被験者は、バリシチニブ 4 mg の投与を開始して 15 週間後に心室性頻脈を発現した。既往歴に高脂血症及び動悸があり、フェキソフェナジン及びエピネフリンを含む複数の併用薬を使用していた。本事象の発現時に治験薬の投与が中止され、試験を中止した。被験者は本事象から回復し、治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。
    - バリシチニブ 4 mg の 1 例：過体重を有する 4[redacted]歳の[redacted]被験者は、バリシチニブ 4 mg の投与を開始して 18 週間後に心室性期外収縮を発現した。既往歴に心臓障害はなく、本事象の発現前 3 週間に使用された併用薬はなかった。被験者は未回復であり、治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。なお、本事象は、併合解析のためのデータカットオフ日以降に外部の CEC により、その他の心血管系イベントと判定された。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、新たな MACE 及び心血管系イベントは認められなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、新たな MACE 及び心血管系イベントは認められなかった。MACE の発現率は 0.08、心血管系イベントの発現率は 0.16 であった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、MACE 及びその他の心血管イベントの詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.4 に示す。

2.7.4.2.1.9.4.1 結論

AA を対象とした臨床試験で MACE が認められた被験者は、1 例のみ（発現率 0.08）であった。

表 2.7.4.2-22　主要な心血管イベント（MACE）及びその他の心血管系イベントの発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率
（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥1 positively adjudicated MACE event	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Cardiovascular death	0	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial Infarction	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Stroke	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 Other cardiovascular event	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Transient ischemic attack	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalization for unstable angina	0	0	0	0	0	0	0	0
Hospitalization for heart failure	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious arrhythmia	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Resuscitated sudden death	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary revascularization	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Non-cardiovascular death	0	0	0	0	0	0	0	0
All-cause death	0	0	0	0	0	0	0	0

Notes: IR = incidence rate; MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category;
PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure.
Percentages are calculated by n/N*100%.
MedDRA version 23.1.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.5 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA のいずれでも、VTE は認められなかった。

結論

AA を対象とした臨床試験では VTE は認められなかった。深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む VTE は、バリシチニブの重要な潜在的リスクであり、確立されたバリシチニブの安全性プロファイルで既知の副作用である。

2.7.4.2.1.9.6 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA のいずれでも、データカットオフ時点で ATE は認められなかった。

なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）のデータカットオフ日以降に、MACE の 1 例（急性心筋梗塞、バリシチニブ 2 mg 群）（第 2.7.4.2.1.9.4 項）が、外部の CEC により、ATE と判定された。

結論

AA を対象としてバリシチニブを投与した被験者では、ATE のリスク上昇を示唆するデータは認められなかった。

2.7.4.2.1.9.7 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状

2.7.4.2.1.9.7.1 CPK 増加

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を評価した結果は、以下のとおり。

- CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群、プラセボ群の順に高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった（表 2.7.4.2-23）。
  - グレードが 3 以上に悪化した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群、バリシチニブ 2 mg 群、プラセボ群の順に高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった（表 2.7.4.2-23）。
  - グレードが 3 以上に悪化した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。グレードが 4 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 5 例、バリシチニブ 4 mg 群で 12 例であった。

- Week 36 までの期間、CPK のベースラインからの増加量は小さく、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。Week 36 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-19）。
  - プラセボ群： 21.5 U/L
  - バリシチニブ 2 mg 群： 53.0 U/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 36.9 U/L
- バリシチニブ 2 mg 群の CPK は、Week 4 でベースライン値と比較して増加し、増加傾向は Week 12 までみられた。その後、Week 36 までベースライン値と比較して高値のままであった。バリシチニブ 4 mg 群の CPK は、Week 4 でベースライン値と比較して低下したものの、Week 12 までベースライン値と比較して増加した。その後、Week 36 までベースライン値と比較して高値のままであった（図 2.7.4.7-19）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった（表 2.7.4.2-23）。
  - グレードが 3 以上に悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった。BARI AA PC から、新たに CPK 増加がグレード 4 に悪化した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、バリシチニブ 4mg 群で 3 例であった。
- Week 52 までの期間、CPK のベースラインからの増加量は小さく、バリシチニブ 2 mg とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-20）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： 53.0 U/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 36.9 U/L
- バリシチニブ 2 mg 群の CPK は、Week 4 でベースライン値と比較して増加し、増加傾向は Week 12 までみられた。その後、Week 40 から Week 52 にかけてベースライン値と比較して高い値で推移した。バリシチニブ 4 mg 群の CPK は、Week 4 でベースライン値と比較して低下したものの、Week 12 までベースライン値と比較して増加した。その後、Week 36 までベースライン値と比較して高値のままであったが、Week 40 から Week 44 にかけてベースライン値付近まで低下した。Week 52 ではベースライン値と比較して高値であった（図 2.7.4.7-20）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かったが、大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった（表 2.7.4.2-23）。

- グレードが 3 以上に悪化した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。Ext BARI AA から新たに CPK 増加がグレード 4 に悪化した被験者は、All BARI 4-mg AA で 3 例であった。

- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA の CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の発現割合は、それぞれ BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での発現割合と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、CPK 増加を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.6 に示す。

表 2.7.4.2-23　試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1243 n (%)	BARI 2 mg N=551 n (%)	BARI 4 mg N=889 n (%)
Any CTCAE Grade increase	65 (17.9)	82 (22.7)	185 (34.8)	114 (31.5)	238 (44.8)	426 (35.1)	129 (24.4)	293 (34.5)
CTCAE Grade 3+ (>5x ULN)	13 (3.6)	8 (2.2)	27 (5.1)	11 (3.0)	35 (6.6)	58 (4.8)	13 (2.5)	44 (5.3)

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; PC = placebo-controlled; ULN = upper limit of normal.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.7.2 筋肉症状に関連する有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、筋肉症状に関連する有害事象の発現例数、発現割合、及び曝露量で調整した発現率を評価した結果は、以下のとおり。

なお、横紋筋融解症／ミオパチー（MedDRA 標準検索式［standardized MedDRA queries：SMQ］）を用いて特定された TEAE については、発現前後で CPK の増加がなかったかどうかを確認した。CPK の増加が認められていることが明らかになった場合には、その事象が CPK の増加と明らかに関連しているかどうかを医学的にレビューした。

- 筋肉症状に関連する有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-24）。
- バリシチニブ群で横紋筋融解症は認められなかった。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 筋肉症状に関連する有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-24）。
- CPK の増加が認められているときに報告された筋肉症状に関連する有害事象は、以下のとおり。
  - バリシチニブ 2 mg 群：筋肉痛 1 例（軽度）
  - バリシチニブ 4 mg 群：筋痙縮 2 例（軽度）、筋肉痛 1 例（軽度）

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 筋肉症状に関連する有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-24）。
- BARI AA PC から新たに CPK の増加が認められているときに報告された筋肉症状に関連する有害事象は、以下のとおり。
  - バリシチニブ 2 mg：筋痙縮 2 例（軽度）、筋肉痛 1 例（軽度）

All BARI AA

All BARI AA では、

- 筋肉症状に関連する有害事象の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-24）。
- Ext BARI AA から新たに CPK の増加が認められているときに報告された筋肉症状に関連する有害事象はなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での筋肉症状に関連する有害事象の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.6 に示す。

2.7.4.2.1.9.7.3 結論

- CPK 増加の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。また、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。
  - CPK 増加のほとんどはグレード 1 又は 2 への悪化であった。
- 筋肉症状に関連する有害事象の発現割合は低く、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。また、バリシチニブ群で横紋筋融解症は認められなかった。
- CPK 増加はほとんど無症候性であり、総じて筋肉関連の症状との関連性は認められなかった。

表 2.7.4.2-24　筋肉症状に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with >= 1 TEAE	3 (0.8) [1.2]	3 (0.8) [1.2]	5 (0.9) [1.4]	7 (1.9) [1.9]	9 (1.7) [1.5]	17 (1.4) [1.4]	8 (1.5) [1.7]	9 (1.0) [1.1]
Muscle spasms	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	4 (0.7) [1.1]	3 (0.8) [0.8]	5 (0.9) [0.8]	8 (0.6) [0.6]	3 (0.5) [0.6]	5 (0.6) [0.6]
Myalgia	2 (0.5) [0.8]	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	3 (0.8) [0.8]	3 (0.6) [0.5]	7 (0.6) [0.6]	4 (0.7) [0.9]	3 (0.3) [0.4]
Muscle twitching	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Myofascial pain syndrome	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Rhabdomyolysis	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred term in decreasing frequency in the All BARI AA group.

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.8 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する有害事象の発現状況を評価した。

2.7.4.2.1.9.8.1 非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での NMSC 以外の悪性腫瘍の評価結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- プラセボ群で前立腺癌が 1 例に、バリシチニブ 4 mg 群で B 細胞性リンパ腫が 1 例に認められた（表 2.7.4.2-25）。
  - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：B 細胞性リンパ腫を発現した被験者は、4[redacted]歳の[redacted]で、アルコール及びタバコの使用歴があった。バリシチニブ 4 mg の投与を開始してから約 4 ヵ月後に首のリンパ節の痛みを報告した。生検後、被験者は B 細胞性リンパ腫と診断され、治験薬の投与及び治験を中止し、別の医療機関に転院した。診断されてから 5 ヵ月後の時点で被験者は寛解していることが報告された。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- BARI AA PC で認められた B 細胞性リンパ腫以外に、新たにバリシチニブ 4 mg 群で乳癌が 1 例に認められた（表 2.7.4.2-25）。
  - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：乳癌を発現した被験者は、5[redacted]歳の[redacted]で、卵巣嚢胞及び子宮摘出の既往があった。バリシチニブ 4 mg の投与を開始してから約 9 ヵ月後に乳癌と診断された。被験者は治験薬の投与を中止した。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。

All BARI AA

All BARI AA では、新たな NMSC 以外の悪性腫瘍は認められなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での NMSC 以外の悪性腫瘍の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.7 に示す。

2.7.4.2.1.9.8.2 NMSC

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での NMSC の評価結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、NMSC は認められなかった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- NMSC（皮膚有棘細胞癌）がバリシチニブ 2 mg 群の 1 例に認められた（表 2.7.4.2-25）。
  - バリシチニブ 2 mg 群の 1 例：皮膚有棘細胞癌を発現した被験者は、6[redacted]歳の[redacted]で、バリシチニブ 2 mg の投与を開始してから約 1 年 4 ヵ月後に発現したが、手術により問題なく治療された。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。

All BARI AA

All BARI AA では、新たな NMSC は認められなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での NMSC の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.7 に示す。

2.7.4.2.1.9.8.3 結論

- AA を対象とした臨床試験で、バリシチニブは最長で 121 週間（中央値 364 日）投与されているが、悪性腫瘍及び NMSC の発現数は少なかった。
  - All BARI AA では、1 件の NMSC（発現率 0.1）及び 2 件の悪性腫瘍（発現率 0.2）が認められた。悪性腫瘍は 2 件とも All BARI 4 mg AA で発現し、1 件はリンパ腫であった。

表 2.7.4.2-25　非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Malignancies other than NMSC	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
B-cell lymphoma	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Breast cancer	0	0	0	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Prostate cancer	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0
NMSC	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancers; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred term in decreasing frequency in the All BARI AA group.

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.9 肝機能異常

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合を評価した。

2.7.4.2.1.9.9.1 アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加

ALT 及び AST の評価結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上又は 5 倍以上となった被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-26）。
  - プラセボ群の 1 例で無作為割付時に ALT が ULN の 10 倍以上となった。このほか、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で Week 36 に AST が ULN の 10 倍以上となったが、10 日後に正常となった。これら 2 例でトランスアミナーゼ増加関連の有害事象は、報告されなかった。
- Week 36 までの期間、バリシチニブ 4 mg 群で AST 及び ALT はベースライン値と比較してわずかに増加した（Week 36 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、ALT：+2.6 IU/L、AST：+3.1 IU/L）（図 2.7.4.7-21、図 2.7.4.7-23）。バリシチニブ 2 mg 群では、AST 及び ALT は Week 36 までベースライン値付近で安定しており、プラセボ群の値と同程度であった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、ALT が ULN の 5 倍以上に増加した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-26）。
  - AST が ULN の 5 倍以上に増加した被験者のうち、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で急性肝炎が報告された。本被験者は、Hy's Law の基準に合致するビリルビンの増加を示していた（第 2.7.4.2.1.9.9.3 項）。
  - ALT が ULN の 10 倍以上に増加した被験者及び BARI AA PC から新たに AST が ULN の 10 倍以上に増加した被験者はいなかった。
- バリシチニブ 4 mg 群及びバリシチニブ 2 mg 群の AST 及び ALT は Week 36 以降、Week 52 までの期間、安定していた（図 2.7.4.7-22、図 2.7.4.7-24）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に増加した被験者の割合及び ALT が ULN の 5 倍以上に増加した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-26）。また、Ext BARI AA での割合と比較して増加しなかった。

- Ext BARI AA から新たに ALT 及び AST が ULN の 10 倍以上に増加した被験者は、All BARI 4-mg AA の 1 例で認められた。
  - All BARI 4 mg AA の 1 例：3[redacted]歳の[redacted]被験者は、プラセボからバリシチニブ 4 mg に切り替えて 1 ヵ月後に ALT 及び AST が ULN の 10 倍以上に増加した。この被験者は、高脂血症を合併しており、ベースライン時の BMI は 40.9 kg/m^2 であった。試験開始時にトランスアミナーゼの値が高く、Week 36 までに ALT は ULN の 5 倍以上、AST は ULN の 5 倍近くまで徐々に増加した。また、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gamma-glutamyl transpeptidase：γ-GTP）もバリシチニブ投与開始時に増加した。バリシチニブ 4 mg の投与はプラセボから切り替えて 3 日後に中止された。本被験者でこれら検査値増加関連の有害事象は、報告はされなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での肝機能検査値異常の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.8 に示す。

2.7.4.2.1.9.9.2 総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の増加

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での総ビリルビン及び ALP の評価結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者はバリシチニブ 2 mg 群ではいなかった（表 2.7.4.2-26）。また、バリシチニブ 4 mg 群及びプラセボ群でビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は少なく、発現割合に差は認められなかった。ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した大部分の被験者は、ベースラインで基準範囲外の値を示した。
- ALP が ULN の 1.5 倍以上に増加した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。
- Week 36 までの期間、ビリルビン及び ALP のベースラインからの増加量は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、プラセボ群のいずれも小さく、ベースライン値付近で安定していた（図 2.7.4.7-25、図 2.7.4.7-27）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- BARI AA PC から新たにビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群で 4 例に認められた。ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した大部分の被験者は、ベースラインで基準範囲外の値を示した（表 2.7.4.2-26）。
  - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で急性肝炎が報告された。本被験者は、Hy's Law の基準に合致する ALT、AST の増加を示していた（第 2.7.4.2.1.9.9.3 項）。
- BARI AA PC から新たに ALP が ULN の 1.5 倍以上に増加した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 2 例、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例に認められた。

- バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で急性肝炎が報告された。本被験者は、Hy's Law の基準に合致する ALT、AST、ビリルビンの増加を示していた（第 2.7.4.2.1.9.9.3 項）。

- バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群のビリルビン及び ALP のベースラインからの増加量は小さく、Week 36 以降、Week 52 までの期間、安定していた（図 2.7.4.7-26、図 2.7.4.7-28）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- Ext BARI AA から新たにビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は、All BARI 2-mg AA で 1 例に認められた（表 2.7.4.2-26）。この被験者は、ベースラインで基準範囲外の値を示していた。
- Ext BARI AA から新たに ALP が ULN の 1.5 倍以上に増加した被験者は、All BARI 4-mg AA で 2 例に認められた。このうち 1 例は、プラセボ投与中に同様の増加が認められていた。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での肝機能検査値異常の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.8 に示す。

2.7.4.2.1.9.9.3 Hy's Law の基準に合致した被験者

Hy's Law の基準に合致した被験者が 1 例にのみ認められた。

被験者は、2[redacted]歳の[redacted]で、盲検下でバリシチニブ 4 mg の投与開始から 13 ヵ月後の予定来院時の検査で、ALT、AST、及び ALP が ULN の 5 倍を超え、総ビリルビンも ULN の 2 倍を超えていた。

治験依頼者の肝機能及び感染の専門家は、この肝機能検査値異常はバリシチニブ投与と因果関係があるとはみなさず、続発性梅毒の一部である梅毒性肝炎の可能性が高いと判断した。

肝炎事象が認められたときに発現した症状は、上腹部の圧痛、リンパ節腫脹、強膜黄疸、及び斑点状丘疹であり、これらは肝炎事象の 9 週間前から認められていた。ALT、AST、及び ALP は治験参加時から肝炎事象報告時まで基準範囲内であったが、総ビリルビン及び直接ビリルビンはスクリーニング時及び肝炎事象報告前のいくつかの測定時点で ULN 以上又は ULN 付近であり、ジルベール症候群を反映している可能性があった。

免疫血清学的検査の結果、サイトメガロウイルス IgM 抗体陽性であり、被験者は複数の自己抗体に対して抗体価陽性であった。肝生検では胆汁うっ滞の変化が認められ、単細胞及び巣状の肝細胞壊死が認められたが、サイトメガロウイルスによる巨細胞封入体症は認められなかった。

発疹は、トレポネーマ検査陽性及び皮膚病変の組織学的検査に基づく続発性梅毒の肝炎事象が発現した 3 週間後に診断された。

胆汁うっ滞による肝障害が梅毒の副次作用の一部である可能性は、梅毒性肝炎に関する文献の内容と一致する。被験者は、ウルソデオキシコール酸による初期治療を受け、梅毒の診断後にペニシリンを投与された。被験者はペニシリン投与から 4 週間後に肝機能障害から回復し、肝酵素は基準範囲内となった。これは、梅毒を病因とする肝障害であることを裏付ける。

表 2.7.4.2-26　試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1243 n (%)	BARI 2mg N=551 n (%)	BARI 4mg N=889 n (%)
ALT ≥3x ULN	10 (2.7)	7 (1.9)	7 (1.3)	10 (2.8)	13 (2.4)	32 (2.6)	14 (2.6)	17 (2.0)
ALT ≥5x ULN	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	3 (0.6)	8 (0.7)	3 (0.6)	5 (0.6)
ALT ≥10x ULN	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
AST ≥3x ULN	8 (2.2)	4 (1.1)	6 (1.1)	6 (1.7)	11 (2.0)	24 (2.0)	8 (1.5)	15 (1.7)
AST ≥5x ULN	4 (1.1)	0	2 (0.4)	1 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.6)
AST ≥10x ULN	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Bilirubin ≥2x ULN	2 (0.5)	0	3 (0.6)	0	7 (1.3)	8 (0.7)	1 (0.2)	7 (0.8)
ALP ≥1.5x ULN	2 (0.5)	5 (1.4)	1 (0.2)	7 (1.9)	2 (0.4)	12 (1.0)	7 (1.3)	4 (0.5)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients who have at least one measure falling into both the baseline and post-baseline categories; N-obs = number of patients in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; PC = placebo-controlled; ULN = upper limit of normal.

Percentages are n divided by N-obs. The 'All' category includes all patients with at least one post-baseline measurement including those patients who have missing baseline.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.9.4 肝障害に関連する有害事象

- バリシチニブの投与と肝障害に関連する重篤な有害事象（表 2.7.4.2-9）、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE（表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-13）のリスク増加の関連性を示すエビデンスは認められなかった。
- バリシチニブ 4 mg 群の 1 例で Hy's Law の基準に合致する急性の肝炎が報告されたが、バリシチニブ投与と因果関係があるとはみなされず、梅毒性肝炎の可能性が高いと判断された（第 2.7.4.2.1.9.9.3 項）。
- バリシチニブを投与された被験者で薬剤性肝障害、肝細胞損傷、肝損傷、又は肝障害に該当する事象は報告されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.8）。ほとんどの TEAE は、肝機能検査の異常であった。

2.7.4.2.1.9.9.5 結論

- バリシチニブ投与で ALT 又は AST が増加するリスクを示すエビデンスは認められなかった。
  - ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に増加した被験者の割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。
  - バリシチニブ群で ALT 又は AST が ULN の 5 倍以上又は 10 倍以上に増加した被験者はほとんどいなかった。また、総曝露量と ALT 又は AST の増加の関連も認められなかった。
- バリシチニブを投与された被験者での肝酵素の増加に関連する有害事象は、梅毒性肝炎の可能性が高いと判断されたバリシチニブ 4 mg 群の 1 例を除き認められなかった。

2.7.4.2.1.9.10 腎機能への影響

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合を評価した。

2.7.4.2.1.9.10.1 クレアチニン

併合解析セット（Week 36 data cut-off）でのクレアチニンの評価結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 の悪化であった（表 2.7.4.2-27）。
  - グレード 2 への悪化は、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例、プラセボ群の 2 例とわずかであった。グレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- Week 36 までの期間、クレアチニンのベースライン値からの増加量は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。Week 36 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-29）。
  - プラセボ群： 1.63 umol/L

- バリシチニブ 2 mg 群： 3.44 umol/L
- バリシチニブ 4 mg 群： 5.00 umol/L

- バリシチニブ群のクレアチニンは、Week 4 に増加し、その後 Week 36 まで徐々に増加した（図 2.7.4.7-29）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 への悪化であった（表 2.7.4.2-27）。
  - BARI AA PC から新たにグレード 2 に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例のみであった。グレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- Week 52 までの期間、クレアチニンのベースラインからの増加量にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-30）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： 5.93 umol/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： 7.06 umol/L
- バリシチニブ群のクレアチニンは、Week 4 に増加し、その後 Week 52 まで徐々に増加した（図 2.7.4.7-30）。

All BARI AA

- All BARI AA では、クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられず、大部分はグレード 1 への悪化であった（表 2.7.4.2-27）。
  - Ext BARI AA から新たにグレード 2 に悪化した被験者は、All BARI 4-mg AA で 1 例のみであった。グレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI AA でクレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、Ext BARI AA でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群での割合と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA でのクレアチニンの詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.9 に示す。

2.7.4.2.1.9.10.2 糸球体濾過量

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での糸球体濾過量の評価結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- Week 36 までの期間、eGFR のベースライン値からの低下量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。Week 36 までの各来院時の低下量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-31）。
  - プラセボ群： -2.53 mL/min/1.73m^2
  - バリシチニブ 2 mg 群： -4.50 mL/min/1.73m^2
  - バリシチニブ 4 mg 群： -6.34 mL/min/1.73m^2
- バリシチニブ群の eGFR は、Week 4 でベースライン値と比較して低下し、Week 36 まで徐々に低下した（図 2.7.4.7-31）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- Week 52 までの期間、eGFR のベースライン値からの低下量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の低下量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-32）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： -8.09 mL/min/1.73m^2
  - バリシチニブ 4 mg 群： -8.86 mL/min/1.73m^2
- バリシチニブ群の eGFR は、Week 4 でベースライン値と比較して低下し、Week 52 まで徐々に低下した（図 2.7.4.7-32）。

2.7.4.2.1.9.10.3 シスタチン C

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- Week 36 までの期間、シスタチン C のベースライン値からの低下量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。Week 36 までの各来院時の低下量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-33）。
  - プラセボ群： -0.01 mg/L
  - バリシチニブ 2 mg 群： -0.04 mg/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： -0.05 mg/L
- バリシチニブ群のシスタチン C は、Week 4 で低下し、Week 36 までベースライン値以下で安定していた（図 2.7.4.7-33）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- Week 52 までの期間、シスタチン C のベースライン値からの低下量は小さく、バリシチニブ群 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。Week 52 までの各来院時の低下量平均値の最大値は、以下のとおり（図 2.7.4.7-34）。
  - バリシチニブ 2 mg 群： -0.04 mg/L
  - バリシチニブ 4 mg 群： -0.05 mg/L
- バリシチニブ群のシスタチン C は、Week 4 で低下し、Week 52 までベースライン値以下で安定していた（図 2.7.4.7-34）。

表 2.7.4.2-27　試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1243 n (%)	BARI 2 mg N=551 n (%)	BARI 4 mg N=889 n (%)
Any CTCAE Grade increase	22 (6.0)	31 (8.6)	53 (9.9)	49 (13.5)	97 (18.1)	197 (16.1)	63 (11.8)	128 (14.9)
CTCAE Grade 2+	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
CTCAE Grade 3+	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; PC = placebo-controlled.
Percentages in the total rows and total columns are based on the total number of patients; otherwise, percentages are based on row totals. Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).
CTCAE version both Version 3.0 and Version 4.03 are used.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.10.4 腎機能に関連する有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で認められた、腎機能に関連する有害事象の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE について、バリシチニブ群で重篤な有害事象（表 2.7.4.2-9）、重症度が高度の TEAE（第 5.3.5.3.2 項 Table ISS 5.14）、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE（表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-13）は認められなかった。
- 「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-28）。いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた事象は、頻尿（バリシチニブ 4 mg 群：2 例）、糖尿（バリシチニブ 2 mg 群：2 例）であった。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- 「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE について、バリシチニブ群で重篤な有害事象（表 2.7.4.2-9）、重症度が高度の TEAE（第 5.3.5.3.2 項 Table ISS 5.15）、治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE（表 2.7.4.2-10、表 2.7.4.2-13）は認められなかった。
- 「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-28）。いずれの投与群でも BARI AA PC から新たに 2 例以上で認められた TEAE はなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE の発現率には、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-28）。
- 総曝露量がより大きい All BARI AA では、All BARI 2-mg AA、及び All BARI 4-mg AA での「腎および尿路障害」（SOC）の TEAE の発現率は、BARI AA PC のバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

2.7.4.2.1.9.10.5 結論

- クレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、大部分はグレード 1 の悪化であった。
  - グレード 2 への悪化は、バリシチニブ 2 mg 群の 1 例、プラセボ群の 2 例とわずかであった。グレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- バリシチニブ群で、クレアチニンのベースライン値からのわずかな増加が Week 52 まで認められた。
- バリシチニブ群で eGFR のベースライン値からの低下は Week 52 まで認められた。

- バリシチニブ群でシスタチン C のベースライン値からの増加は Week 52 まで認められなかった。
- 「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった。「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE の発現率には、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。
- バリシチニブが腎機能障害のリスクの増加と関連するエビデンスは認められなかった。

表 2.7.4.2-28 いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた腎機能に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
System Organ Class Preferred Term	**36 Week Placebo-Controlled BARI AA**			**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	**BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]**	**All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]**
Renal and urinary disorders	6 (1.6) [2.5]	6 (1.6) [2.5]	3 (0.6) [0.8]	7 (1.9) [1.9]	6 (1.1) [1.0]	14 (1.1) [1.1]	8 (1.5) [1.7]	6 (0.7) [0.8]
Acute kidney injury	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Dysuria	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Glycosuria	0	2 (0.5) [0.8]	0	2 (0.5) [0.5]	0	2 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.4]	0
Ketonuria	0	1 (0.3) [0.4]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Micturition urgency	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Pollakiuria	0	0	2 (0.4) [0.5]	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
Proteinuria	1 (0.3) [0.4]	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

MedDRA version 23.1

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.11 消化管穿孔

いずれの併合解析セット（Week 36 data cut-off）でも、消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は認められなかった。

結論

AA を対象とした試験で消化管穿孔は認められなかった。バリシチニブの投与と消化管穿孔との因果関係を示すデータはない。

2.7.4.2.1.9.12 うつ病と自殺／自殺念慮

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で認められた、コロンビア自殺評価スケール（Columbia-Suicide Severity Rating Scale : C-SSRS）に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為、並びにうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- C-SSRS に基づく自殺念慮を報告した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-29）。各群で報告された自殺念慮の最も重篤なカテゴリーは、以下のとおり。

プラセボ群：	2 例（0.5%）	「non-specific active suicidal thoughts」（カテゴリー2）
バリシチニブ 2 mg 群：	1 例（0.3%）	「active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act」（カテゴリー3）
バリシチニブ 4 mg 群：	1 例（0.2%）	「active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act」（カテゴリー3）

- C-SSRS に基づく自殺行為の報告はいずれの群でも認められなかった。自殺企図を伴わない自傷行為が BARI 4 mg 群の 1 例のみで報告された。
  - Week 36 までの期間にベースラインでの「no suicidal ideation or behavior」カテゴリーから「suicidal ideation」のカテゴリーにシフトした被験者数は、バリシチニブ 2 mg 群で 4 例、バリシチニブ 4 mg 群で 3 例、プラセボ群で 5 例であった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.11）。
- うつ病、自殺及び自傷行為に関連する重篤な有害事象は認められなかった。うつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE が認められた被験者の割合は、プラセボ群、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群の順に数値的に高かった（表 2.7.4.2-29）。
  - 最も多く認められた TEAE はうつ病であり、バリシチニブ 2 mg 群で 5 例、バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、プラセボ群で 6 例であった。
  - 自殺念慮は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみで認められた。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- C-SSRS に基づく自殺念慮を報告した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-29）。報告された自殺念慮の最も重篤なカテゴリーは、両群とも「active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act」（カテゴリー3）であった。
- C-SSRS に基づく自殺行為の報告はなく、BARI AA PC から新たな自殺企図を伴わない自傷行為の報告はなかった。
  - ベースラインの「no suicidal ideation or behavior」又は「suicidal ideation」カテゴリーからいずれかのカテゴリーにシフトした被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.11）。
- うつ病、自殺及び自傷行為に関連する重篤な有害事象は認められなかった。うつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.2-29）。
  - うつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE の発現状況は BARI AA PC と同様であった。また、総曝露量がより大きい Ext BARI AA では、うつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE の発現率は、BARI AA PC のそれぞれの群での発現率と比較して増加しなかった。

All BARI AA

All BARI AA では、

- C-SSRS に基づく自殺念慮を報告した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-29）。また、BARI AA PC でのそれぞれの投与群での発現割合と比較して増加しなかった。
- C-SSRS に基づく自殺行為の報告はなく、Ext BARI AA から新たな自殺企図を伴わない自傷行為の報告はなかった。
- うつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.2-29）。
- 総曝露量が BARI AA PC より大きい All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA でのうつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE の発現率は、BARI AA PC でのバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の発現率と比較して増加しなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での検討の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.11 に示す。

- C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為
- C-SSRS のシフトテーブル
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象

2.7.4.2.1.9.12.1 結論

- AA 患者を対象とした臨床試験での C-SSRS の評価から、バリシチニブが投与された被験者に自殺念慮又は自殺行為のリスクは示唆されなかった。
- 自殺及び自傷行為に関連する TEAE は、バリシチニブが投与された被験者で認められなかった。うつ病は最も多く認められた TEAE であり、その発現割合はバリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して低かった。これはバリシチニブ 4 mg の投与で AA が改善したことによる可能性がある。

表 2.7.4.2-29　C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為、並びにうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
C-SSRS N-obs	367	360	537	360	537	1224	533	857
Suicidal ideation, based on C-SSRS	5 (1.4)	4 (1.1)	3 (0.6)	4 (1.1)	6 (1.1)	12 (1.0)	5 (0.9)	7 (0.8)
Suicidal behavior, based on C-SSRS	0	0	0	0	0	0	0	0
Self injurious behavior without suicidal intent, based on C-SSRS	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
TE depression and suicide/self injury, based on MedDRA SMQ	7 (1.9) [2.9]	5 (1.4) [2.1]	4 (0.7) [1.1]	7 (1.9) [1.9]	5 (0.9) [0.8]	15 (1.2) [1.2]	8 (1.5) [1.7]	6 (0.7) [0.8]
Patients with TEAEs by Preferred Term								
Broadly-defined terms	7 (1.9) [2.9]	5 (1.4) [2.1]	4 (0.7) [1.1]	7 (1.9) [1.9]	5 (0.9) [0.8]	15 (1.2) [1.2]	8 (1.5) [1.7]	6 (0.7) [0.8]
Disturbance in attention	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Memory impairment	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Narrowly-defined terms	7 (1.9) [2.9]	5 (1.4) [2.1]	3 (0.6) [0.8]	6 (1.6) [1.6]	4 (0.7) [0.7]	13 (1.0) [1.0]	7 (1.3) [1.5]	5 (0.6) [0.6]
Depression	6 (1.6) [2.5]	5 (1.4) [2.1]	2 (0.4) [0.5]	6 (1.6) [1.6]	3 (0.6) [0.5]	12 (1.0) [1.0]	7 (1.3) [1.5]	4 (0.4) [0.5]
Suicidal ideation	0	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Depressed mood	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; N-obs = number of patients in the safety analysis set with at least one post baseline C-SSRS assessment; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
Preferred terms are sorted in decreasing frequency within the All BARI AA group.
MedDRA version 23.1.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.13 アレルギー反応／過敏症

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で認められたアレルギー反応／過敏症の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する事象は認められなかった（表 2.7.4.2-30）。また、アレルギー反応／過敏症の 3 つの SMQ の併合及び過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現割合に、投与群間で差は認められなかった。血管浮腫の SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現割合に、投与群間で差は認められなかった。
  - 過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する事象に、投与群間で差は認められなかった。1%以上に認められた事象は、以下のとおり（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。
    - プラセボ群：湿疹（1.3%）、接触皮膚炎（1.1%）、ざ瘡様皮膚炎（1.1%）
    - バリシチニブ 2 mg 群：接触皮膚炎（1.9%）
    - バリシチニブ 4 mg 群：発疹（1.1%）
  - 血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象はなかった。血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する事象は蕁麻疹のみであり、発現割合に投与群間で差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。いずれの群でも血管浮腫は認められなかった。
    - 蕁麻疹の発現割合：プラセボ群（0.8%）、バリシチニブ 2 mg 群（0.3%）、バリシチニブ 4 mg 群（0.7%）
- 発疹（症候群）の発現割合に、投与群間で差は認められなかった。また、顔面腫脹（症候群）は、いずれの投与群でも認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、

- アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する事象はなかった（表 2.7.4.2-30）。また、アレルギー反応／過敏症の 3 つの SMQ の併合及び過敏症の SMQ（狭域検索）、血管浮腫の SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。
  - 過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する事象に、投与群間で差は認められなかった。発現率が 1 以上の事象は、以下のとおり（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。
    - バリシチニブ 2 mg 群：接触皮膚炎（発現率 2.2）、湿疹（発現率 1.6）、蕁麻疹（発現率 1.3）
    - バリシチニブ 4 mg 群：発疹（発現率 1.3）、蕁麻疹（発現率 1.2）、接触皮膚炎（発現率 1.0）、湿疹（発現率 1.0）
  - 血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象はなかった。血管浮腫 SMQ（狭域

検索）に該当する事象に、投与群間で差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。血管浮腫は認められなかった。

- ✧ 蕁麻疹の発現率は、バリシチニブ 2 mg 群で 1.3、バリシチニブ 4 mg 群で 1.2 であった。

- 発疹（症候群）の発現率に、投与群間で差は認められなかった。また、顔面腫脹（症候群）は、いずれの投与群でも認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する事象はなかった（表 2.7.4.2-30）。過敏症の SMQ（狭域検索）及び血管浮腫の SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められず、BARI AA PC、Ext BARI AA でのそれぞれの投与群の発現率と比較して増加しなかった。
- 血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象はなかった。血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する事象は 16 例で 17 件認められた。事象の内訳は、蕁麻疹 14 例、眼窩周囲腫脹 1 例、血管浮腫 1 例、コリン性蕁麻疹 1 例であった。
- 発疹（症候群）の発現率に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められず、BARI AA PC、Ext BARI AA でのそれぞれの投与群の発現率と比較して増加しなかった。顔面腫脹（症候群）は、All BARI 2-mg AA の 1 例のみ（眼窩周囲腫脹、軽度）であった。

2.7.4.2.1.9.13.1 結論

- アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する事象は、バリシチニブの AA を対象とした臨床試験では認められなかった。
- 過敏症 SMQ（狭域検索）及び血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現率に BARI AA PC のバリシチニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。また、Ext BARI AA のバリシチニブ群間で差は認められなかった。
- 血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、治験薬投与の中断又は中止に至った有害事象はなかった。
- 発疹（症候群）の発現率に、バリシチニブ群間で差は認められなかった。顔面腫脹（症候群）が認められたのは、1 例のみであった。

表 2.7.4.2-30　アレルギー反応／過敏症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Narrow search and anaphylactic reaction	24 (6.5) [10.2]	17 (4.7) [7.2]	30 (5.6) [8.4]	25 (6.8) [7.0]	41 (7.6) [7.2]	84 (6.8) [7.0]	32 (5.8) [7.1]	52 (5.8) [6.9]
Anaphylactic reaction (algorithm, narrow)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity (narrow)	24 (6.5) [10.2]	17 (4.7) [7.2]	30 (5.6) [8.4]	25 (6.8) [7.0]	41 (7.6) [7.2]	84 (6.8) [7.0]	32 (5.8) [7.1]	52 (5.8) [6.9]
Angioedema (narrow)	3 (0.8) [1.2]	1 (0.3) [0.4]	5 (0.9) [1.4]	5 (1.4) [1.3]	8 (1.5) [1.3]	16 (1.3) [1.3]	7 (1.3) [1.5]	9 (1.0) [1.2]
Rash (cluster)	14 (3.8) [5.9]	11 (3.0) [4.6]	15 (2.8) [4.1]	15 (4.1) [4.1]	24 (4.4) [4.1]	51 (4.1) [4.2]	18 (3.3) [3.9]	32 (3.6) [4.1]
Swelling of face (cluster)	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PC = placebo-controlled; PYE=Patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event,in years).

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.9.14 光線過敏性

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA で認められた光過敏性に関連する有害事象の発現状況を評価した結果は、以下のとおり。

BARI AA PC

BARI AA PC では、

- 光線過敏性に関連する有害事象は、バリシチニブ 2 mg 群で認められず、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、プラセボ群で 2 例にのみ認められた（表 2.7.4.2-31）。いずれも皮膚の光線過敏性に関連する有害事象であり、眼の光線過敏性に関連する有害事象は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.13）。
  - プラセボ群：サンバーン（2 例）
  - バリシチニブ 4 mg 群：光線過敏性反応（1 例）
    - 乳癌後に乳房が再建された 1 例において乳輪のタトゥーに軽度の光線過敏性反応が認められた。

Ext BARI AA

Ext BARI AA では、BARI AA PC から新たな光線過敏性反応に関連する可能性のある有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-31、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.13）。

All BARI AA

All BARI AA では、

- 光線過敏性反応に関連する有害事象の発現率は All BARI 2 mg AA 及び All BARI 4 mg AA で同程度であり、BARI AA PC でのそれぞれの投与群の発現率と比較して増加しなかった（表 2.7.4.2-31、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.13）。
- Ext BARI AA から新たに認められた光線過敏性反応に関連する可能性のある有害事象は、All BARI 4-mg AA のサンバーン 1 例のみであった。

2.7.4.2.1.9.14.1 結論

光線過敏性反応に関連する有害事象は、AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験ではほとんど認められなかった。バリシチニブ投与と光線過敏性反応との因果関係を示唆するデータは得られなかった。

表 2.7.4.2-31　光線過敏性に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 36 data cut-off、Safety、全体）
（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Patients with ≥ 1 TEAE	2 (0.5) [0.8]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]

Abbreviations: IR = Incidence Rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PC = placebo-controlled; PYE = Patient years of exposure; TEAE=treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10 長期投与時の有害事象

2.7.4.2.1.10.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.10.1.1 個々の臨床試験での有害事象

個別臨床試験での長期投与時の安全性評価には、以下の安全性データを用いた。

- JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験：バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群に割り付けられた被験者が少なくとも Week 52 の投与を完了又は早期中止した時点で利用可能な安全性データ（Week 52 data cut-off）

JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験（Week 52 data cut-off）の安全性結果は、Week 36 の安全性結果（第 2.7.4.2.1.1 項）と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験（Week 52 data cut-off）で、死亡は認められなかった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び TEAE の発現割合に試験間で大きな差はなかった。また、認められた TEAE の大部分は軽度又は中等度であり、特定の TEAE の発現傾向に試験間で大きな差はなかった（追加表 2.7.4.2-1、追加表 2.7.4.2-2、及び追加表 2.7.4.2-3）。

追加表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験）

Summary of Adverse Events	JAHO 試験 第 III 相部分 (Week 52 data cut-off)		JAIR 試験 (Week 52 data cut-off)	
	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	107 (58.5)	195 (69.6)	115 (74.2)	180 (77.3)
Mild*[a]	59 (32.2)	101 (36.1)	57 (36.8)	90 (38.6)
Moderate*[a]	43 (23.5)	81 (28.9)	54 (34.8)	73 (31.3)
Severe*[a]	5 (2.7)	13 (4.6)	4 (2.6)	17 (7.3)
Deaths	0	0	0	0
SAEs	5 (2.7)	11 (3.9)	4 (2.6)	13 (5.6)
AEs leading to permanent discontinuation of IP	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.6)	10 (4.3)
AEs leading to discontinuation from study	2 (1.1)	8 (2.9)	4 (2.6)	9 (3.9)
TEAE related to IP*[a]	25 (13.7)	69 (24.6)	51 (32.9)	76 (32.6)

Abbreviations: IP = investigational product; N = number of patients in the group; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
*a = patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.
MedDRA version 24.0.
Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-2　いずれかのバリシチニブ群で 2%以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験）

Summary of TEAEs by PT: 2% or More	JAHO 試験 第 III 相部分（Week 52 data cut-off）		JAIR 試験（Week 52 data cut-off）	
	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE	107 (58.5)	195 (69.6)	115 (74.2)	180 (77.3)
頭痛	11 (6.0)	18 (6.4)	15 (9.7)	29 (12.4)
上気道感染	12 (6.6)	24 (8.6)	17 (11.0)	20 (8.6)
上咽頭炎	13 (7.1)	23 (8.2)	5 (3.2)	20 (8.6)
ざ瘡	13 (7.1)	19 (6.8)	9 (5.8)	13 (5.6)
尿路感染	5 (2.7)	13 (4.6)	16 (10.3)	14 (6.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (1.6)	6 (2.1)	4 (2.6)	13 (5.6)
背部痛	3 (1.6)	7 (2.5)	3 (1.9)	11 (4.7)
咳嗽	4 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.9)	10 (4.3)
そう痒症	1 (0.5)	6 (2.1)	4 (2.6)	11 (4.7)
脂質異常症	0	3 (1.1)	0	10 (4.3)
高血圧	1 (0.5)	7 (2.5)	2 (1.3)	9 (3.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.6)	26 (9.3)	0	8 (3.4)
帯状疱疹	2 (1.1)	2 (0.7)	6 (3.9)	8 (3.4)
下痢	2 (1.1)	5 (1.8)	2 (1.3)	7 (3.0)
外陰部腟カンジダ症*[a]	4 (3.7)	2 (1.2)	2 (2.0)	4 (2.8)
消化不良	2 (1.1)	2 (0.7)	2 (1.3)	6 (2.6)
疲労	2 (1.1)	9 (3.2)	2 (1.3)	6 (2.6)
毛包炎	3 (1.6)	9 (3.2)	3 (1.9)	6 (2.6)
胃食道逆流性疾患	3 (1.6)	2 (0.7)	1 (0.6)	6 (2.6)
悪心	4 (2.2)	5 (1.8)	6 (3.9)	6 (2.6)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	4 (1.4)	6 (3.9)	6 (2.6)
咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (1.3)	6 (2.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	2 (0.7)	0	6 (2.6)
血中コレステロール増加	2 (1.1)	3 (1.1)	5 (3.2)	5 (2.1)
接触皮膚炎	3 (1.6)	4 (1.4)	3 (1.9)	5 (2.1)
高コレステロール血症	0	3 (1.1)	4 (2.6)	5 (2.1)
インフルエンザ	3 (1.6)	12 (4.3)	2 (1.3)	5 (2.1)
発熱	2 (1.1)	4 (1.4)	2 (1.3)	5 (2.1)
月経困難症*[a]	1 (0.9)	1 (0.6)	0	3 (2.1)
不規則月経*[a]	0	2 (1.2)	0	3 (2.1)
関節痛	4 (2.2)	8 (2.9)	8 (5.2)	4 (1.7)
鼻漏	0	3 (1.1)	6 (3.9)	4 (1.7)
高脂血症	1 (0.5)	3 (1.1)	5 (3.2)	4 (1.7)
浮動性めまい	2 (1.1)	3 (1.1)	4 (2.6)	4 (1.7)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	8 (2.9)	3 (1.9)	4 (1.7)
四肢痛	4 (2.2)	4 (1.4)	2 (1.3)	4 (1.7)
副鼻腔炎	2 (1.1)	7 (2.5)	3 (1.9)	4 (1.7)
腟感染*[a]	0	0	3 (2.9)	2 (1.4)
胃腸炎	1 (0.5)	3 (1.1)	6 (3.9)	3 (1.3)
湿疹	4 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.9)	3 (1.3)
麦粒腫	1 (0.5)	2 (0.7)	4 (2.6)	2 (0.9)
上腹部痛	1 (0.5)	0	5 (3.2)	1 (0.4)

Summary of TEAEs by PT: 2% or More	JAHO 試験 第 III 相部分 (Week 52 data cut-off)		JAIR 試験 (Week 52 data cut-off)	
	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
ウイルス性上気道感染	2 (1.1)	8 (2.9)	5 (3.2)	1 (0.4)
体重増加	3 (1.6)	7 (2.5)	4 (2.6)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	7 (2.5)	1 (0.6)	0

Abbreviations: N = number of patients in the group; n = number of patients in the specified category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
*a = Denominator adjusted because gender-specific event for females: JAHO Phase 3, N=108 (BARI 2 mg), N=164 (BARI 4 mg); JAIR, N=102 (BARI 2-mg), N=144 (BARI 4-mg).
Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the BARI 4mg group in Study JAIR.
MedDRA-J version 24.0.
Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-3 注目すべき有害事象の概要（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（JAHO 試験 第 III 相部分及び JAIR 試験）

	JAHO 試験 第 III 相部分 (Week 52 data cut-off)		JAIR 試験 (Week 52 data cut-off)	
	BARI 2 mg (N=183) n (%)	BARI 4 mg (N=280) n (%)	BARI 2 mg (N=155) n (%)	BARI 4 mg (N=233) n (%)
Any TE infection	57 (31.1)	111 (39.6)	75 (48.4)	101 (43.3)
Serious infections	0	0	2 (1.3)	4 (1.7)
Opportunistic infections	0	0	0	0
Herpes zoster	2 (1.1)	2 (0.7)	6 (3.9)	8 (3.4)
Herpes simplex	1 (0.5)	9 (3.2)	7 (4.5)	4 (1.7)
Tuberculosis	0	0	0	0
Infections led to study treatment interruption	3 (1.6)	8 (2.9)	11 (7.1)	14 (6.0)
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.6)	1 (0.4)
Deep vein thrombosis	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0
Other peripheral venous thrombosis	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0
Positively adjudicated MACE	1 (0.5)	0	0	0
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0
Malignancies other than NMSC	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
NMSC	1 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: MACE = major adverse cardiovascular events; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; NMSC = non-melanoma skin cancer; TE = treatment-emergent.
Percentages are calculated by n/N*100%.
MedDRA Version 24.0.
Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.2 併合解析セットでの有害事象

本項では、併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での有害事象の概要を評価した。

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）の安全性結果は、Week 36 data cut-off の安全性結果（第 2.7.4.2.1.2 項）と同様であり、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

AA を対象とした臨床試験で Week 52 data cut-off までに死亡は報告されなかった（追加表 2.7.4.2-4）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び TEAE の発現率にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度であり、重症度が高度の TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった。

追加表 2.7.4.2-4 有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率
（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Deaths	0	0	0	0	0
SAE	9 (2.5) [2.1]	25 (4.6) [3.4]	54 (4.3) [3.2]	18 (3.2) [3.0]	36 (3.8) [3.3]
TEAE[a]	246 (67.4) [129.5]	399 (73.9) [132.7]	872 (70.1) [118.5]	351 (62.2) [119.0]	604 (63.5) [115.9]
Mild	132 (36.2) [43.4]	205 (38.0) [38.9]	466 (37.5) [38.3]	198 (35.1) [45.2]	329 (34.6) [40.6]
Moderate	105 (28.8) [30.9]	162 (30.0) [27.1]	349 (28.1) [25.2]	141 (25.0) [28.2]	230 (24.2) [24.9]
Severe	9 (2.5) [2.1]	32 (5.9) [4.4]	57 (4.6) [3.4]	12 (2.1) [2.0]	45 (4.7) [4.1]
Permanent DC from study drug due to AE	9 (2.5) [2.1]	19 (3.5) [2.6]	33 (2.7) [1.9]	10 (1.8) [1.6]	23 (2.4) [2.1]
DC from study due to AE	7 (1.9) [1.6]	18 (3.3) [2.4]	29 (2.3) [1.7]	7 (1.2) [1.2]	22 (2.3) [2.0]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.3 比較的よく見られる有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で比較的よく見られる TEAE を評価した。併合解析セット間で共通して発現割合の高かった TEAE は、上気道感染、頭

痛、上咽頭炎、ざ瘡、尿路感染、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった（追加表 2.7.4.2-5）。COVID-19 の発現割合が高かったが、COVID-19 パンデミックの影響と考える。

投与期間と TEAE の発現例数の間に関連は認められなかった（追加表 2.7.4.2-6）。

ほとんどの TEAE の発現率にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかったが、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群及び All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比べて高かった。

追加表 2.7.4.2-5　いずれかの群で 2.0%以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
上気道感染	37 (10.1) [9.4]	52 (9.6) [7.6]	113 (9.1) [7.1]	47 (8.3) [8.3]	65 (6.8) [6.2]
頭痛	27 (7.4) [6.7]	48 (8.9) [6.9]	95 (7.6) [5.9]	34 (6.0) [5.8]	61 (6.4) [5.7]
上咽頭炎	22 (6.0) [5.4]	45 (8.3) [6.5]	79 (6.4) [4.9]	23 (4.1) [3.9]	54 (5.7) [5.1]
ざ瘡	24 (6.6) [5.9]	35 (6.5) [5.0]	77 (6.2) [4.8]	28 (5.0) [4.8]	48 (5.0) [4.5]
尿路感染	21 (5.8) [5.1]	27 (5.0) [3.7]	69 (5.5) [4.2]	28 (5.0) [4.7]	40 (4.2) [3.7]
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (1.9) [1.7]	20 (3.7) [2.7]	57 (4.6) [3.4]	15 (2.7) [2.5]	43 (4.5) [3.9]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.8) [0.7]	34 (6.3) [4.7]	53 (4.3) [3.2]	7 (1.2) [1.2]	46 (4.8) [4.3]
悪心	12 (3.3) [2.9]	13 (2.4) [1.8]	39 (3.1) [2.3]	19 (3.4) [3.2]	19 (2.0) [1.7]
関節痛	14 (3.8) [3.4]	15 (2.8) [2.0]	38 (3.1) [2.3]	21 (3.7) [3.5]	17 (1.8) [1.5]
背部痛	8 (2.2) [1.9]	19 (3.5) [2.6]	32 (2.6) [1.9]	10 (1.8) [1.7]	22 (2.3) [2.0]
毛包炎	6 (1.6) [1.4]	16 (3.0) [2.2]	32 (2.6) [1.9]	8 (1.4) [1.3]	24 (2.5) [2.2]
高血圧	3 (0.8) [0.7]	17 (3.1) [2.3]	31 (2.5) [1.8]	7 (1.2) [1.2]	23 (2.4) [2.1]
帯状疱疹	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	30 (2.4) [1.8]	11 (2.0) [1.8]	19 (2.0) [1.7]
インフルエンザ	7 (1.9) [1.7]	18 (3.3) [2.5]	29 (2.3) [1.7]	8 (1.4) [1.3]	21 (2.2) [1.9]
そう痒症	5 (1.4) [1.2]	17 (3.1) [2.3]	29 (2.3) [1.7]	8 (1.4) [1.3]	21 (2.2) [1.9]
咳嗽	7 (1.9) [1.7]	13 (2.4) [1.8]	26 (2.1) [1.5]	10 (1.8) [1.7]	16 (1.7) [1.4]
口腔ヘルペス	7 (1.9) [1.7]	13 (2.4) [1.8]	25 (2.0) [1.5]	7 (1.2) [1.2]	18 (1.9) [1.6]
接触皮膚炎	8 (2.2) [1.9]	11 (2.0) [1.5]	24 (1.9) [1.4]	9 (1.6) [1.5]	15 (1.6) [1.4]

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
疲労	4 (1.1) [0.9]	16 (3.0) [2.2]	24 (1.9) [1.4]	4 (0.7) [0.7]	20 (2.1) [1.8]
副鼻腔炎	7 (1.9) [1.7]	11 (2.0) [1.5]	21 (1.7) [1.2]	8 (1.4) [1.3]	12 (1.3) [1.1]
ウイルス性上気道感染	8 (2.2) [1.9]	10 (1.9) [1.4]	21 (1.7) [1.2]	9 (1.6) [1.5]	12 (1.3) [1.1]
湿疹	8 (2.2) [1.9]	7 (1.3) [0.9]	20 (1.6) [1.2]	10 (1.8) [1.7]	10 (1.1) [0.9]
胃腸炎	8 (2.2) [1.9]	6 (1.1) [0.8]	19 (1.5) [1.1]	9 (1.6) [1.5]	10 (1.1) [0.9]
下痢	4 (1.1) [0.9]	12 (2.2) [1.6]	18 (1.4) [1.1]	4 (0.7) [0.7]	14 (1.5) [1.3]
脂質異常症	0	14 (2.6) [1.9]	18 (1.4) [1.1]	3 (0.5) [0.5]	15 (1.6) [1.4]
外陰部膣カンジダ症 [a]	6 (2.6) [2.2]	6 (1.8) [1.3]	16 (2.1) [1.5]	7 (1.9) [1.8]	8 (1.4) [1.2]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Denominator and patient years adjusted because event is specific to females: N=233 (BARI 2-mg), N=333 (BARI 4-mg), N=770 (All BARI AA), N=362 (All BARI 2-mg AA), N=580 (All BARI 4-mg AA)

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred terms are sorted by decreasing frequency in the All BARI AA group.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA-J version 24.0

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で 2.0%以上の発現割合で認められた TEAE の 3 ヵ月ごとの発現状況（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA）

		Ext BARI 2-mg						Ext BARI 4-mg					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=365) n (%)	～3 か月 *c (N=365) n	4～6 か月 *c (N=348) n	7～9 か月 *c (N=334) n	10～12 か月 *c (N=330) n	13 か月～ *c (N=321) n	合計 (N=540) n (%)	～3 か月 *c (N=540) n	4～6 か月 *c (N=527) n	7～9 か月 *c (N=510) n	10～12 か月 *c (N=499) n	13 か月～ *c (N=490) n
全有害事象	Patients with TEAE	246 (67.4)	162	43	21	15	5	399 (73.9)	263	51	38	22	25
死亡に至った有害事象	Patients with AE Leading to Death	0 (0.0)	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	Patients with SAE other than Death	9 (2.5)	3	4	0	2	0	25 (4.6)	4	8	2	3	9
治験薬の中止に至った有害事象	Patients with AE Leading to Discontinuation from Study Drug	9 (2.5)	7	1	0	0	1	19 (3.5)	1	9	2	3	4
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	150 (41.1)	82	28	12	18	10	227 (42.0)	113	34	25	29	26
上気道感染	Upper respiratory tract infection	37 (10.1)	11	10	6	3	7	52 (9.6)	25	10	7	6	4
上咽頭炎	Nasopharyngitis	22 (6.0)	8	5	4	2	3	45 (8.3)	30	6	3	4	2
尿路感染	Urinary tract infection	21 (5.8)	10	4	2	3	2	27 (5.0)	12	4	2	2	7
ＣＯＶＩＤ－１９	COVID-19	7 (1.9)	0	0	1	2	4	20 (3.7)	0	0	4	6	10
インフルエンザ	Influenza	7 (1.9)	5	1	0	1	0	18 (3.3)	8	4	3	0	3
毛包炎	Folliculitis	6 (1.6)	4	1	0	1	0	16 (3.0)	7	4	1	3	1
口腔ヘルペス	Oral herpes	7 (1.9)	6	0	0	1	0	13 (2.4)	4	2	1	3	3

		Ext BARI 2-mg						Ext BARI 4-mg					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=365) n (%)	～3か月 *c (N=365) n	4～6か月 *c (N=348) n	7～9か月 *c (N=334) n	10～12か月 *c (N=330) n	13か月～ *c (N=321) n	合計 (N=540) n (%)	～3か月 *c (N=540) n	4～6か月 *c (N=527) n	7～9か月 *c (N=510) n	10～12か月 *c (N=499) n	13か月～ *c (N=490) n
帯状疱疹	Herpes zoster	9 (2.5)	2	1	2	2	2	11 (2.0)	2	2	1	3	3
副鼻腔炎	Sinusitis	7 (1.9)	3	1	0	3	0	11 (2.0)	4	1	0	1	5
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	8 (2.2)	7	1	0	0	0	10 (1.9)	4	3	1	2	0
外陰部腟カンジダ症 *b	Vulvovaginal candidiasis *b	6 (2.6)	5	1	0	0	0	6 (1.8)	3	1	0	1	1
胃腸炎	Gastroenteritis	8 (2.2)	5	1	0	2	0	6 (1.1)	4	0	0	1	1
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	19 (5.2)	7	4	4	1	3	48 (8.9)	16	13	6	4	9
脂質異常症	Dyslipidaemia	0 (0.0)	0	0	0	0	0	14 (2.6)	7	1	3	1	2
神経系障害	Nervous system disorders	39 (10.7)	13	11	5	6	4	75 (13.9)	35	14	7	7	12
頭痛	Headache	27 (7.4)	8	10	3	5	1	48 (8.9)	26	8	3	3	8
血管障害	Vascular disorders	3 (0.8)	1	2	0	0	0	22 (4.1)	5	8	2	4	3
高血圧	Hypertension	3 (0.8)	1	2	0	0	0	17 (3.1)	5	6	2	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31 (8.5)	12	5	4	1	9	48 (8.9)	17	13	6	5	7
咳嗽	Cough	7 (1.9)	4	0	1	1	1	13 (2.4)	4	4	4	1	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	53 (14.5)	28	9	6	4	6	72 (13.3)	32	12	11	9	8

		Ext BARI 2-mg						Ext BARI 4-mg					
器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	合計 (N=365) n (%)	～3か月 *c (N=365) n	4～6か月 *c (N=348) n	7～9か月 *c (N=334) n	10～12か月 *c (N=330) n	13か月～ *c (N=321) n	合計 (N=540) n (%)	～3か月 *c (N=540) n	4～6か月 *c (N=527) n	7～9か月 *c (N=510) n	10～12か月 *c (N=499) n	13か月～ *c (N=490) n
悪心	Nausea	12 (3.3)	9	0	2	1	0	13 (2.4)	8	2	1	1	1
下痢	Diarrhoea	4 (1.1)	1	1	0	1	1	12 (2.2)	6	1	4	1	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	61 (16.7)	27	11	10	5	8	122 (22.6)	44	23	16	14	25
ざ瘡	Acne	24 (6.6)	12	5	4	1	2	35 (6.5)	23	6	2	3	1
そう痒症	Pruritus	5 (1.4)	2	0	0	2	1	17 (3.1)	6	5	3	0	3
接触皮膚炎	Dermatitis contact	8 (2.2)	2	3	3	0	0	11 (2.0)	2	0	3	2	4
湿疹	Eczema	8 (2.2)	0	2	1	1	4	7 (1.3)	0	2	3	0	2
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	46 (12.6)	14	8	9	14	1	68 (12.6)	23	13	12	7	13
背部痛	Back pain	8 (2.2)	1	5	0	2	0	19 (3.5)	7	1	3	3	5
関節痛	Arthralgia	14 (3.8)	4	1	3	4	2	15 (2.8)	4	2	4	2	3
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	19 (5.2)	9	3	1	1	5	49 (9.1)	13	19	4	4	9
疲労	Fatigue	4 (1.1)	0	2	1	1	0	16 (3.0)	6	5	1	1	3
臨床検査	Investigations	33 (9.0)	18	5	6	2	2	81 (15.0)	34	13	17	5	12
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3 (0.8)	0	3	0	0	0	34 (6.3)	15	2	6	3	8

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名：MedDRA/J ver24.0
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。重篤な有害事象の発現時期は、重篤として収集されたレコードの発現日をもとに集計する。
同一事象 ID の中で複数の重篤レコードがある場合には最初の発現日を用いる。TEAE の発現時期は、同一被験者で同一の有害事象(PT)が複数回発現した際は、初発のみ集計する。
各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=132(Ext BARI 2-mg), N=207(Ext BARI 4-mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=233(Ext BARI 2-mg), N=333(Ext BARI 4-mg).
*c: ～3 か月は、1～90 日の期間を、4～6 か月は、91～180 日の期間を、7～9 か月は、181～270 日の期間を、10～12 か月は 271～360 日の期間を、13 か月～は、361 日～の期間を集計対象とした。
ただし、死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止に至った有害事象について、治験薬投与前に発現した場合には～3 ヵ月の期間に含めた。
全体集団のいずれかの投与群において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。

Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Data Set Location: [redacted]
Execution Date: 20[redacted]

重症度別の有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA では、大部分の TEAE で重症度は軽度又は中等度であった（追加表 2.7.4.2-4）。重症度が高度の TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった（追加表 2.7.4.2-7）。

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）のいずれかの解析セットで 2 例以上に認められた重症度が高度の TEAE は、以下のとおり。

- 虫垂炎（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 3 例）
- 好中球減少症（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 3 例）
- 憩室炎（バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 顔面骨骨折（バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 頭痛（バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 潰瘍性角膜炎（バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加（All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- COVID-19 肺炎（All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 足関節部骨折（All BARI AA で 2 例）
- 急性胆嚢炎（All BARI AA で 2 例）
- COVID-19（All BARI AA で 2 例）
- 好中球数減少（All BARI AA で 2 例）
- 腎盂腎炎（All BARI AA で 2 例）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、TEAE の重症度別発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.4.2 に示す。

追加表 2.7.4.2-7 いずれかの群で 2.0%以上に認められた TEAE での高度の有害事象の発現例数及び発現割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
TEAE	246 (67.4) [129.5]	399 (73.9) [132.7]	872 (70.1) [118.5]	351 (62.2) [119.0]	604 (63.5) [115.9]
Mild	132 (36.2) [43.4]	205 (38.0) [38.9]	466 (37.5) [38.3]	198 (35.1) [45.2]	329 (34.6) [40.6]
Moderate	105 (28.8) [30.9]	162 (30.0) [27.1]	349 (28.1) [25.2]	141 (25.0) [28.2]	230 (24.2) [24.9]
Severe	9 (2.5) [2.1]	32 (5.9) [4.4]	57 (4.6) [3.4]	12 (2.1) [2.0]	45 (4.7) [4.1]
Severe TEAE (PT)					
頭痛	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
尿路感染	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
高血圧	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
帯状疱疹	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event. IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].MedDRA-J version 24.0.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.4 死亡

AA を対象とした臨床試験では、Week 52 data cut-off までに死亡は報告されなかった（追加表 2.7.4.2-4）。

2.7.4.2.1.10.1.5 その他の重篤な有害事象

SOC 別及び PT 別の重篤な有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での重篤な有害事象（SOC、PT）で最も多く認められたのは、「傷害、中毒および処置合併症（SOC）」であり、大

部分は、骨折関連の PT であった（追加表 2.7.4.2-8）。重篤な有害事象（PT）の発現率は低かった。

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）のいずれかの解析セットで 2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、以下のとおり。

- 足関節部骨折（バリシチニブ 2 mg 群で 2 例、All BARI AA で 4 例、All BARI 2-mg AA で 3 例）
- 虫垂炎（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 3 例）
- COVID-19（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- COVID-19 肺炎（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 顔面骨骨折（バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 足骨折（All BARI AA で 2 例、All BARI 2-mg AA で 2 例）
- 坐骨神経痛（All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 靭帯捻挫（All BARI AA で 2 例）
- 腎盂腎炎（All BARI AA で 2 例）
- 急性胆嚢炎（All BARI AA で 2 例）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、重篤な有害事象の発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.4.3 に示す。

追加表 2.7.4.2-8 重篤な有害事象（SOC、PT）の発現例数、発現割合及び発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
Patients with ≥ 1 SAE	9 (2.5) [2.1]	25 (4.6) [3.4]	54 (4.3) [3.2]	18 (3.2) [3.0]	36 (3.8) [3.3]
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.1) [0.9]	6 (1.1) [0.8]	15 (1.2) [0.9]	8 (1.4) [1.3]	7 (0.7) [0.6]
足関節部骨折	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.1]	4 (0.3) [0.2]	3 (0.5) [0.5]	1 (0.1) [0.1]
顔面骨骨折	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
足骨折	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.2) [0.1]	2 (0.4) [0.3]	0
靭帯捻挫	0	0	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
吻合部潰瘍	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
鎖骨骨折	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

System Organ Class Preferred Term	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
手骨折	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
腰椎骨折	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
橈骨骨折	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
熱傷	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
感染症および寄生虫症	2 (0.5) [0.5]	5 (0.9) [0.7]	14 (1.1) [0.8]	3 (0.5) [0.5]	11 (1.2) [1.0]
虫垂炎	0	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.3]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3) [0.2]	0	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
腎盂腎炎	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
憩室炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
帯状疱疹	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
水痘	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
心臓障害	2 (0.5) [0.5]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]
急性心筋梗塞	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
うっ血性心不全	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
心室性頻脈	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
胃腸障害	0	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]
鼓腸	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
食中毒	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
胃狭窄	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
胃閉塞	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
絞扼性臍ヘルニア	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]
無力症	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
胸痛	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
嚢胞	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
薬剤離脱症候群	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
肝胆道系障害	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
急性胆嚢炎	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
急性肝炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
B 細胞性リンパ腫	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
子宮平滑筋腫 [a]	0	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.2) [0.1]
神経系障害	0	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.3]
坐骨神経痛	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
妊娠・産褥および周産期の状態	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
稽留流産 [a]	0	1 (0.3) [0.2]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.2) [0.1]
自然流産 [a]	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.3) [0.3]	0
眼障害	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
緑内障	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
製品の問題	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
医療機器位置異常	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
精神障害	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
うつ病	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
膣異形成 [a]	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.2) [0.1]

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
外科および内科処置	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
胃切除	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
血管障害	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
高血圧	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event.

a Denominator and patient years adjusted because event is specific to females: N=222 (PBO), N=233 (BARI 2-mg), N=333 (BARI 4-mg), N=770 (All BARI AA), N=362 (All BARI 2-mg AA), N=580 (All BARI 4-mg AA).

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA-J version 24.0.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.10.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-9）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれかの群で 1 例にのみ認められたものであった。All BARI AA（Week 52 data cut-off）のいずれかの解析セットで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、以下のとおり。

- 肝酵素上昇（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 体重増加（All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- トランスアミナーゼ上昇（All BARI AA で 2 例）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は低く、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-10）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現状況の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.4.4 に示す。

追加表 2.7.4.2-9 治験薬の投与中止に至った有害事象（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
Patients with ≥1 AE	9 (2.5) [2.1]	19 (3.5) [2.6]	33 (2.7) [1.9]	10 (1.8) [1.6]	23 (2.4) [2.1]
臨床検査	3 (0.8) [0.7]	4 (0.7) [0.5]	10 (0.8) [0.6]	3 (0.5) [0.5]	7 (0.7) [0.6]
肝酵素上昇	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
体重増加	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
リンパ球数減少	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
血液およびリンパ系障害	0	3 (0.6) [0.4]	4 (0.3) [0.2]	0	4 (0.4) [0.4]
貧血	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
白血球減少症	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
リンパ球減少症	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
好中球減少症	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
B細胞性リンパ腫	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

System Organ Class Preferred Term	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
乳癌	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
精神障害	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
不安	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
うつ病	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
自殺念慮	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
心臓障害	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
うっ血性心不全	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
心室性頻脈	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
無力症	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
肝胆道系障害	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
急性胆嚢炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
急性肝炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
感染症および寄生虫症	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
下気道感染	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
背部痛	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
滑液包炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
内分泌障害	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
甲状腺腫瘤	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
神経系障害	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
血管障害	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA-J version 24.0.

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
Patients with ≥1 SAE	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.4]	6 (0.5) [0.3]	3 (0.5) [0.5]	3 (0.3) [0.3]
心臓障害	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
うっ血性心不全	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
心室性頻脈	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
B細胞性リンパ腫	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
無力症	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
肝胆道系障害	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
急性胆嚢炎	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the analysis population, n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 24.0.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.6.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、治験薬投与中断の理由として最も割合が高かったのは、有害事象であった（追加表 2.7.4.2-11）。

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-12）。治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多く認められたのは、いずれの投与群でも「感染症および寄生虫症」（SOC）の有害事象であった。治験薬投与の中断に至った有害事象で多く認められた事象（PT）は、帯状疱疹であった。なお、「症状を伴う帯状疱疹」が認められた場合、治験薬の投与を一時中断することと規定していた（第 2.7.4.1.1.3.3 項）。COVID-19 も多く認められたが、COVID-19 パンデミックの影響と考える。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、治験薬の投与中断の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.4.5 に示す。

追加表 2.7.4.2-11 治験薬の投与中断の概要（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365	BARI 4 mg N=540	All Doses N=1244	BARI 2 mg N=564	BARI 4 mg N=951
Total number of initiated dose interruptions	44	82	184	70	114
With resumption of study drug	43	76	175	69	106
Without resumption of study drug	1	6	9	1	8
Number of patients with dose interruption n (%)					
≥1	35 (9.6)	69 (12.8)	153 (12.3)	56 (9.9)	97 (10.2)
≥2	6 (1.6)	10 (1.9)	24 (1.9)	10 (1.8)	14 (1.5)
≥3	2 (0.5)	3 (0.6)	6 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.3)
Duration of dose interruptions (days), mean (SD)	11.7 (13.78)	14.8 (15.43)	13.5 (15.83)	13.3 (18.48)	13.7 (13.93)
Reason for dose interruption, n (%)					
Adverse Event	26 (7.1)	51 (9.4)	117 (9.4)	44 (7.8)	73 (7.7)
Abnormal laboratory result	3 (0.8)	8 (1.5)	16 (1.3)	4 (0.7)	12 (1.3)
Per protocol	2 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.4)	0
Suspected pregnancy	0	2 (0.4)	3 (0.2)	0	3 (0.3)
Investigator decision	2 (0.5)	7 (1.3)	11 (0.9)	3 (0.5)	8 (0.8)
Subject decision due to epidemic or pandemic	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0
Other epidemic or pandemic reasons or mitigations	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.4)	2 (0.2)
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	0

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set, n = number of patients in specified category, SD = standard deviation.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-12 いずれかのバリシチニブ群で２例以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
Temporary Interruption of study drug due to AE	26 (7.1) [6.4]	55 (10.2) [7.8]	127 (10.2) [7.8]	46 (8.2) [8.0]	81 (8.5) [7.6]
感染症および寄生虫症	16 (4.4) [3.9]	24 (4.4) [3.3]	69 (5.5) [4.1]	28 (5.0) [4.7]	41 (4.3) [3.8]
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3) [0.2]	5 (0.9) [0.7]	19 (1.5) [1.1]	5 (0.9) [0.8]	14 (1.5) [1.3]
帯状疱疹	6 (1.6) [1.4]	8 (1.5) [1.1]	19 (1.5) [1.1]	8 (1.4) [1.3]	11 (1.2) [1.0]
インフルエンザ	1 (0.3) [0.2]	3 (0.6) [0.4]	5 (0.4) [0.3]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.3) [0.3]
上気道感染	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	5 (0.4) [0.3]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.3) [0.3]
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.3]
肺炎	3 (0.8) [0.7]	0	3 (0.2) [0.2]	3 (0.5) [0.5]	0
虫垂炎	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
外耳炎	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.2) [0.1]	2 (0.4) [0.3]	0
中耳炎	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
咽頭炎	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
臨床検査	3 (0.8) [0.7]	6 (1.1) [0.8]	13 (1.0) [0.8]	5 (0.9) [0.8]	8 (0.8) [0.7]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
好中球数減少	2 (0.5) [0.5]	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
血液およびリンパ系障害	1 (0.3) [0.2]	7 (1.3) [0.9]	10 (0.8) [0.6]	1 (0.2) [0.2]	9 (0.9) [0.8]
好中球減少症	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	5 (0.4) [0.3]	1 (0.2) [0.2]	4 (0.4) [0.4]
リンパ球減少症	0	3 (0.6) [0.4]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.3]
貧血	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5) [0.5]	4 (0.7) [0.5]	9 (0.7) [0.5]	4 (0.7) [0.7]	5 (0.5) [0.4]
肉離れ	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
皮膚および皮下組織障害	0	3 (0.6) [0.4]	5 (0.4) [0.3]	0	5 (0.5) [0.4]
接触皮膚炎	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5) [0.5]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.2]
喘息	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Temporary interruption is defined as a temporary withholding of study drug that is followed by resumption of study drug during the study.

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA-J version 24.0.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.7 器官別又は症候群別有害事象

器官別有害事象の解析

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で発現率が高かった TEAE（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「神経系障害」（SOC）であった（追加表 2.7.4.2-13）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、SOC 別 TEAE の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.4.6 に示す。

追加表 2.7.4.2-13 SOC 別の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE	246 (67.4) [129.5]	399 (73.9) [132.7]	872 (70.1) [118.5]	351 (62.2) [119.0]	604 (63.5) [115.9]
Infections and infestations	150 (41.1) [51.6]	227 (42.0) [44.4]	509 (40.9) [43.3]	201 (35.6) [45.7]	334 (35.1) [41.4]
Skin and subcutaneous tissue disorders	61 (16.7) [16.4]	122 (22.6) [19.1]	241 (19.4) [16.3]	84 (14.9) [15.5]	162 (17.0) [16.6]
Gastrointestinal disorders	53 (14.5) [14.0]	72 (13.3) [10.7]	171 (13.7) [11.2]	71 (12.6) [12.9]	101 (10.6) [10.0]
Investigations	33 (9.0) [8.3]	81 (15.0) [12.1]	155 (12.5) [9.9]	48 (8.5) [8.4]	111 (11.7) [10.9]
Nervous system disorders	39 (10.7) [9.9]	75 (13.9) [11.1]	152 (12.2) [9.7]	52 (9.2) [9.1]	101 (10.6) [9.8]
Injury, poisoning and procedural complications	42 (11.5) [10.8]	58 (10.7) [8.3]	144 (11.6) [9.0]	55 (9.8) [9.7]	89 (9.4) [8.4]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	46 (12.6) [11.7]	68 (12.6) [9.9]	139 (11.2) [8.7]	60 (10.6) [10.6]	82 (8.6) [7.8]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31 (8.5) [7.7]	48 (8.9) [6.8]	98 (7.9) [6.0]	38 (6.7) [6.6]	60 (6.3) [5.6]
General disorders and administration site conditions	19 (5.2) [4.6]	49 (9.1) [7.0]	94 (7.6) [5.7]	30 (5.3) [5.1]	65 (6.8) [6.1]
Metabolism and nutrition disorders	19 (5.2) [4.6]	48 (8.9) [6.9]	91 (7.3) [5.6]	26 (4.6) [4.4]	63 (6.6) [6.0]
Surgical and medical procedures	16 (4.4) [3.9]	29 (5.4) [4.0]	62 (5.0) [3.7]	21 (3.7) [3.5]	41 (4.3) [3.8]
Eye disorders	13 (3.6) [3.1]	25 (4.6) [3.5]	51 (4.1) [3.1]	16 (2.8) [2.7]	34 (3.6) [3.1]
Blood and lymphatic system disorders	7 (1.9) [1.7]	27 (5.0) [3.7]	50 (4.0) [3.0]	10 (1.8) [1.7]	39 (4.1) [3.6]
Psychiatric disorders	16 (4.4) [3.9]	20 (3.7) [2.8]	49 (3.9) [2.9]	22 (3.9) [3.7]	26 (2.7) [2.4]

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
System Organ Class	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Vascular disorders	3 (0.8) [0.7]	22 (4.1) [3.0]	42 (3.4) [2.5]	10 (1.8) [1.7]	31 (3.3) [2.9]
Reproductive system and breast disorders	7 (1.9) [1.7]	22 (4.1) [3.0]	39 (3.1) [2.3]	11 (2.0) [1.8]	28 (2.9) [2.6]
Renal and urinary disorders	8 (2.2) [1.9]	12 (2.2) [1.6]	21 (1.7) [1.2]	8 (1.4) [1.3]	13 (1.4) [1.2]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (1.4) [1.2]	11 (2.0) [1.5]	20 (1.6) [1.2]	8 (1.4) [1.3]	12 (1.3) [1.1]
Ear and labyrinth disorders	4 (1.1) [0.9]	11 (2.0) [1.5]	19 (1.5) [1.1]	5 (0.9) [0.8]	14 (1.5) [1.3]
Hepatobiliary disorders	7 (1.9) [1.7]	9 (1.7) [1.2]	17 (1.4) [1.0]	8 (1.4) [1.3]	9 (0.9) [0.8]
Cardiac disorders	5 (1.4) [1.2]	8 (1.5) [1.1]	16 (1.3) [0.9]	8 (1.4) [1.3]	8 (0.8) [0.7]
Immune system disorders	4 (1.1) [0.9]	4 (0.7) [0.5]	10 (0.8) [0.6]	5 (0.9) [0.8]	5 (0.5) [0.4]
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.3) [0.2]	3 (0.6) [0.4]	4 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.3]
Endocrine disorders	0	3 (0.6) [0.4]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.3]
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
Product issues	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

System organ class is sorted in decreasing frequency and preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

症候群別有害事象の解析

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、ざ瘡（HLT）、上気道感染（HLT）及び口腔咽頭痛、並びに腹痛（腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛［PT］の合計）の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-14）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、症候群別 TEAE の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.4.7 に示す。

追加表 2.7.4.2-14 症候群別 TEAE の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safey、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Upper Respiratory Tract Infection (HLT) and Oropharyngeal Pain	69 (18.9) [19.0]	121 (22.4) [19.8]	238 (19.1) [16.6]	86 (15.2) [16.2]	150 (15.8) [15.7]
Acne (HLT)	25 (6.8) [6.2]	37 (6.9) [5.3]	81 (6.5) [5.0]	30 (5.3) [5.2]	50 (5.3) [4.7]
Abdominal pain (3 PTs of abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower)	13 (3.6) [3.2]	5 (0.9) [0.7]	27 (2.2) [1.6]	15 (2.7) [2.5]	12 (1.3) [1.1]

Abbreviations: HLT = high-level term; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

2.7.4.2.1.10.1.8 事前に規定した注目すべき有害事象

潜在的な日和見感染を含む感染症

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での感染症、重篤な感染症、治験薬の投与中断又は投与中止に至った感染症の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-15）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた重篤な感染症は、以下のとおり。

- 虫垂炎（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、All BARI AA で 3 例、All BARI 4-mg AA で 3 例）

- COVID-19（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、All BARI AA で 3 例、All BARI 2-mg AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- COVID-19 肺炎（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、All BARI AA で 3 例、All BARI 2-mg AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 腎盂腎炎（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 2-mg AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 1 例）
- 憩室炎（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、All BARI AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 1 例）
- 帯状疱疹（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、All BARI AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 1 例）
- 水痘（All BARI AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 1 例）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での治験薬の投与中止に至った感染症は、以下のとおり。

- COVID-19（バリシチニブ 4 mg 群で 1 例、All BARI AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 1 例）
- 下気道感染（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、All BARI AA で 1 例、All BARI 2-mg AA で 1 例）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で発現例数の多かった治験薬の投与中断に至った感染症は、以下のとおり。

- 帯状疱疹（バリシチニブ 2 mg 群で 6 例、バリシチニブ 4 mg 群で 8 例、All BARI AA で 19 例、All BARI 2-mg AA で 8 例、All BARI 4-mg AA で 11 例）
- COVID-19（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、バリシチニブ 4 mg 群で 5 例、All BARI AA で 19 例、All BARI 2-mg AA で 5 例、All BARI 4-mg AA で 14 例）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA のいずれの解析セットでも、上気道感染、上咽頭炎、及び尿路感染の発現割合が高かった（追加表 2.7.4.2-5）。大部分の感染症の重症度は軽度又は中等度であり、高度の感染症の報告は少なかった。

日和見感染

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で日和見感染が 1 例にのみ認められた（追加表 2.7.4.2-15）。

- All BARI 2-mg AA の 1 例：4[redacted]歳の[redacted]被験者は、プラセボ群に割り付けられ、Week 36 以降バリシチニブ 2 mg が投与された。バリシチニブ 2 mg を投与 494 日後に、重症度が中等度の多神経分節性の帯状疱疹（左顔面及び右大腿部）を発現した。被験者は 9 日後に回復した。この間、治験薬の投与が中断され、事象の回復後に再開された。

結核及びウイルスの再活性化

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で結核、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった（追加表 2.7.4.2-15）。

帯状疱疹

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での帯状疱疹の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-16）。重篤な帯状疱疹は、1 例のみ（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA）で認められた（第 2.7.4.2.1.9.1.4 項）。この重篤な帯状疱疹の 1 例を除き、帯状疱疹の重症度は軽度又は中等度であった。いずれも限局性であり、多神経分節性ではなかった。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は認められなかった。

単純ヘルペス（症候群別）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での単純ヘルペス（症候群別）の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-17）。重篤又は治験薬の投与中止に至った単純ヘルペス（症候群別）は認められなかった。単純ヘルペス（症候群別）のいずれも重症度は軽度又は中等度であった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、感染症の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.1 に示す。

追加表 2.7.4.2-15 感染症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE	150 (41.1) [51.6]	227 (42.0) [44.4]	509 (40.9) [43.3]	201 (35.6) [45.7]	334 (35.1) [41.4]
SAE	2 (0.5) [0.5]	5 (0.9) [0.7]	14 (1.1) [0.8]	3 (0.5) [0.5]	11 (1.2) [1.0]
Permanent DC from study drug due to AE	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Temporary interruption from study drug due to AE	16 (4.4) [3.9]	24 (4.4) [3.3]	69 (5.5) [4.1]	28 (5.0) [4.7]	41 (4.3) [3.8]
TE opportunistic infection	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
TE herpes zoster	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	30 (2.4) [1.8]	11 (2.0) [1.8]	19 (2.0) [1.7]
TE herpes simplex	11 (3.0) [2.6]	15 (2.8) [2.0]	35 (2.8) [2.1]	12 (2.1) [2.0]	24 (2.5) [2.2]
TE tuberculosis	0	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	10 (2.7) [2.4]	10 (1.9) [1.4]	30 (2.4) [1.8]	14 (2.5) [2.3]	18 (1.9) [1.6]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TE = treatment emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-16 帯状疱疹（症候群別）の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE of Herpes zoster	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	30 (2.4) [1.8]	11 (2.0) [1.8]	19 (2.0) [1.7]
SAE	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
AE severity					
Mild	4 (1.1)	6 (1.1)	14 (1.1)	4 (0.7)	10 (1.1)
Moderate	5 (1.4)	4 (0.7)	15 (1.2)	7 (1.2)	8 (0.8)
Severe	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prior herpes zoster	0	0	0	0	0
Prior herpes zoster vaccination	1 (0.3)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)
Permanent DC from study drug due to AE	0	0	0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE	6 (1.6) [1.4]	8 (1.5) [1.1]	19 (1.5) [1.1]	8 (1.4) [1.3]	11 (1.2) [1.0]
Treated with antiviral medication	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	29 (2.3) [1.7]	11 (2.0) [1.8]	18 (1.9) [1.6]
Recovered or resolved	9 (2.5) [2.1]	10 (1.9) [1.4]	28 (2.3) [1.7]	11 (2.0) [1.8]	17 (1.8) [1.5]
Localized or non-multidermatomal	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	30 (2.4) [1.8]	11 (2.0) [1.8]	19 (2.0) [1.7]
Multidermatomal	0	0	0	0	0
Disseminated	0	0	0	0	0
Preferred terms					
Herpes zoster	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	30 (2.4) [1.8]	11 (2.0) [1.8]	19 (2.0) [1.7]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N=number of patients in the analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-17 単純ヘルペス（症候群別）の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with ≥1 TEAE of Herpes simplex	11 (3.0) [2.6]	15 (2.8) [2.0]	35 (2.8) [2.1]	12 (2.1) [2.0]	24 (2.5) [2.2]
SAE	0	0	0	0	0
AE severity					
Mild	7 (1.9)	13 (2.4)	26 (2.1)	7 (1.2)	19 (2.0)
Moderate	4 (1.1)	2 (0.4)	9 (0.7)	5 (0.9)	5 (0.5)
Severe	0	0	0	0	0
Permanent DC from study drug due to AE	0	0	0	0	0
Temporary interruption from study drug due to AE	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Treated with antiviral medication	5 (1.4) [1.2]	6 (1.1) [0.8]	17 (1.4) [1.0]	5 (0.9) [0.8]	13 (1.4) [1.2]
Recovered or resolved	10 (2.7) [2.4]	15 (2.8) [2.0]	33 (2.7) [2.0]	11 (2.0) [1.8]	23 (2.4) [2.1]
Preferred terms					
Oral herpes	7 (1.9) [1.7]	13 (2.4) [1.8]	25 (2.0) [1.5]	7 (1.2) [1.2]	18 (1.9) [1.6]
Herpes simplex	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	7 (0.6) [0.4]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.4) [0.4]
Genital herpes	3 (0.8) [0.7]	1 (0.2) [0.1]	5 (0.4) [0.3]	3 (0.5) [0.5]	2 (0.2) [0.2]
Genital herpes simplex	0	1 (0.2) [0.1]	3 (0.2) [0.2]	0	3 (0.3) [0.3]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
MedDRA version 24.0.
Source: [redacted]

血液学的変化

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で好中球数減少、リンパ球数増加、ヘモグロビン低下（貧血）、400 × 10^9 /L 超の血小板増加症の CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、その大部分はグレード 1 又は 2 への悪化であった（追加表 2.7.4.2-18）。

好中球数

Ext BARI AA 及び All ABRI AA（Week 52 data cut-off）で好中球数減少が CTCAE グレード 3 以上に悪化した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群、及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-18）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）でのグレード 4 への悪化は、以下のとおり。

- バリシチニブ 2 mg 群：1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.1 項参照）
- バリシチニブ 4 mg 群：2 例（被験者 2 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.1 項参照）
- All BARI 2-mg AA：1 例（バリシチニブ 2 mg 群の被験者）
- All BARI 4-mg AA：4 例（このうち 2 例はバリシチニブ 4 mg 群の被験者、1 例の被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.1 項参照）
  - All BARI 4-mg AA の 1 例：2[redacted]歳の[redacted]被験者は、バリシチニブ 2 mg に割り付けられ、Day 363 からバリシチニブ 4 mg を投与され、Day 429 にグレード 4 の好中球減少症を発現した。被験者の好中球数は、Day 363 まで基準範囲内であったが、バリシチニブ 4 mg を投与された後に減少し、Day 391 にグレード 2 の好中球減少症を発現した。さらに Day 419 にグレード 3、Day 429 にグレード 4 となった。治験薬の投与は Day 422 から Day 437 まで中断した。好中球数は Day 453 に基準範囲内に回復したが、再び減少し、Day 538（Week 52 data cut-off 前の最後の来院）にグレード 2 となった。本被験者は、Day 391 から Day 433 まで好中球減少症の有害事象を報告した。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、好中球数のベースライン値からの減少量（各来院時の減少量平均値の最大値）は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-1）。

リンパ球数

Ext BARI AA 及び All ABRI AA（Week 52 data cut-off）でリンパ球数が CTCAE グレード 3 以上に悪化した被験者は、3 例のみ（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA）に認められた（追加表 2.7.4.2-18）。グレード 4 へ悪化した被験者はいなかった。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、リンパ球数のベースライン値からの増加量（各来院時の増加量平均値の最大値）は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-2）。

ヘモグロビン

Ext BARI AA 及び All ABRI AA（Week 52 data cut-off）でヘモグロビン低下（貧血）が CTCAE グレード 3 以上に悪化した被験者は、2 例のみ（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA）に認

められた（追加表 2.7.4.2-18）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）でのグレード 4 への悪化は、以下のとおり。

- バリシチニブ 4 mg 群：1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.3 項参照）
- All BARI 4-mg AA：1 例（バリシチニブ 4 mg 群の被験者）

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、ヘモグロビンのベースライン値からの減少量（各来院時の減少量平均値の最大値）は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-3）。

血小板数

Ext BARI AA 及び All ABRI AA（Week 52 data cut-off）で 400×10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった（追加表 2.7.4.2-18）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で 600×10^9 /L 超の血小板増加症を発現した被験者は、以下のとおり。

- バリシチニブ 2 mg 群：2 例（被験者 2 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.4 項参照）
- バリシチニブ 4 mg 群：3 例（被験者 3 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.4 項参照）
- All BARI 2-mg AA： 2 例（被験者 2 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.4 項参照）
- All BARI 4-mg AA：5 例（このうち被験者 4 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.2.4 項参照）
  - All BARI 4-mg AA の 1 例：6[redacted]歳の[redacted]被験者は、バリシチニブ 2 mg 群に割り付けられ、ベースラインで血小板数が 413×10^9 /L であった。バリシチニブ 2 mg を投与開始後、血小板が増加し、試験期間中の血小板数は高値であった。この被験者で上気道感染が報告されたときに 1 回、血小板数は 583×10^9 /L に増加した。その後、Day 400 に 1 回、血小板数が 600×10^9 /L 超へ増加したが、Day 408 に 463×10^9 /L へ改善した。血栓塞栓症は報告されなかった。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、血小板数のベースラインからの増加量（各来院時の増加量平均値の最大値）に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられなかった（追加図 2.7.4.7-4）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.2 に示す。

追加表 2.7.4.2-18 試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1244 n (%)	BARI 2 mg N=564 n (%)	BARI 4 mg N=951 n (%)
Neutrophils					
Any CTCAE grade increase	65 (18.1)	128 (23.9)	260 (21.1)	86 (15.5)	172 (18.3)
CTCAE Grade 3+ (<1.0x10^9/L)	4 (1.1)	10 (1.9)	19 (1.5)	4 (0.7)	15 (1.6)
Lymphocytes					
Any CTCAE grade increase	43 (11.9)	115 (21.5)	208 (16.8)	61 (11.0)	147 (15.6)
CTCAE Grade 3+ (<0.5x10^9/L)	0	3 (0.6)	3 (0.2)	0	3 (0.3)
Hemoglobin					
Any CTCAE grade increase	34 (9.4)	95 (17.7)	175 (14.2)	49 (8.8)	123 (13.1)
CTCAE Grade 3+ (<8.0 g/dL)	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Platelets					
Thrombocytosis (>400x10^9/L)	38 (11.0)	105 (20.2)	208 (17.7)	51 (9.8)	150 (17.1)
Thrombocytosis (>600x10^9/L)	2 (0.6)	3 (0.6)	7 (0.6)	2 (0.4)	5 (0.5)

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR) .

CTCAE version 5.0 is used.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

脂質レベルへの影響

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で総コレステロール及び LDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 4-mg AA でそれぞれ、バリシチニブ 2 mg 群及び All BARI 2-mg AA と比較して高かったが、発現率にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった（追加表 2.7.4.2-19）。HDL の NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 4-mg AA と All BARI 2-mg AA で大きな差はみられず、発現率にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 4-mg AA と All BARI 2-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-19）。トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合及び発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 4-mg AA と All BARI 2-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-19）。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、総コレステロール、LDL、及び HDL のベースライン値からの増加量（各来院時の増加量平均値の最大値）にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-5、追加図 2.7.4.7-6、及び追加図 2.7.4.7-7）。また、LDL の HDL に対する比は、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群のいずれも安定していた（追加図 2.7.4.7-8）。Week 52 までの期間、トリグリセリドのベースライン値からの変化量は、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群のいずれもわずかであり、増加はみられなかった（追加図 2.7.4.7-9）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、総コレステロール、LDL、HDL、及びトリグリセリドの詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.3 に示す。

追加表 2.7.4.2-19 試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 n (%) [IR]	All Doses N=1244 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 n (%) [IR]
Total Cholesterol NCEP Criteria High (≥ 6.21 mmol/L)	57 (18.5) [14.2]	128 (26.7) [17.8]	254 (23.8) [15.2]	73 (15.8) [12.7]	175 (22.1) [16.2]
LDL NCEP Criteria Borderline High+ (≥ 3.36 mmol/L)	73 (27.3) [18.2]	151 (37.1) [21.0]	300 (34.1) [18.0]	90 (23.6) [15.6]	203 (31.6) [18.8]
LDL NCEP Criteria High+ (≥ 4.14 mmol/L)	41 (12.9) [10.2]	88 (18.1) [12.2]	168 (15.3) [10.1]	51 (10.5) [8.8]	110 (13.3) [10.2]
HDL NCEP Criteria High (≥ 1.55 mmol/L)	81 (41.1) [20.1]	148 (48.7) [20.5]	307 (45.3) [18.4]	109 (36.8) [18.9]	193 (41.6) [17.9]
Triglycerides NCEP Criteria High+ (≥2.26 mmol/L)	53 (17.2) [13.2]	85 (18.0) [11.8]	185 (17.6) [11.1]	71 (15.1) [12.3]	107 (13.7) [9.9]
Triglycerides NCEP Criteria Very High (≥5.65 mmol/L)	2 (0.6) [0.5]	5 (1.0) [0.7]	11 (0.9) [0.7]	2 (0.4) [0.3]	8 (0.9) [0.7]

Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; IR = incidence rate; LDL = low-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; NCEP = National Cholesterol Education Program.

Percentages are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Source: [redacted]

脂質レベルの変化に関連する有害事象

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）での高脂血症に関連する有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で大きな差はみられず、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-20）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、高脂血症に関連する有害事象の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.3 に示す。

追加表 2.7.4.2-20　MedDRA SMQ に基づき特定された高脂血症に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients ≥ 1 TEAE	20 (5.5) [4.9]	51 (9.4) [7.4]	90 (7.2) [5.5]	27 (4.8) [4.6]	63 (6.6) [6.0]
Hypercholesterolaemia	6 (1.6) [1.4]	9 (1.7) [1.2]	21 (1.7) [1.2]	7 (1.2) [1.2]	14 (1.5) [1.3]
Dyslipidaemia	0	14 (2.6) [1.9]	18 (1.4) [1.1]	3 (0.5) [0.5]	15 (1.6) [1.4]
Hyperlipidaemia	6 (1.6) [1.4]	8 (1.5) [1.1]	18 (1.4) [1.1]	8 (1.4) [1.3]	10 (1.1) [0.9]
Blood cholesterol increased	7 (1.9) [1.7]	8 (1.5) [1.1]	17 (1.4) [1.0]	8 (1.4) [1.3]	9 (0.9) [0.8]
Blood triglycerides increased	1 (0.3) [0.2]	7 (1.3) [0.9]	10 (0.8) [0.6]	1 (0.2) [0.2]	9 (0.9) [0.8]
Hypertriglyceridaemia	1 (0.3) [0.2]	7 (1.3) [0.9]	10 (0.8) [0.6]	1 (0.2) [0.2]	9 (0.9) [0.8]
Low density lipoprotein increased	1 (0.3) [0.2]	5 (0.9) [0.7]	8 (0.6) [0.5]	1 (0.2) [0.2]	7 (0.7) [0.6]
Lipids increased	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.3]
Type V hyperlipidaemia	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred terms are sorted in decreasing frequency within the All BARI AA.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

主要な心血管系イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA では、BARI AA PC（Week 36 data cut-off）で認められた 1 例（第 2.7.4.2.1.9.4 項）の他に新たな MACE は認められなかった（追加表 2.7.4.2-21）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められたその他の心血管系イベントは、以下のとおり。

- バリシチニブ 2 mg 群：冠動脈血行再建 1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.4 項参照）
- バリシチニブ 4 mg 群：重篤な不整脈 2 例（心室性期外収縮 1 例、心室性頻脈 1 例、被験者 2 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.4 項）
- All BARI 2-mg AA：冠動脈血行再建 1 例（バリシチニブ 2 mg 群の被験者）、重篤な不整脈（心室性期外収縮）1 例
  - 心室性期外収縮を発現した被験者は、3[redacted] 歳の[redacted]で、プラセボ群に割り付けられ、Week 36 以降バリシチニブ 2 mg が投与された。バリシチニブ 2 mg の投与を開始 131 日後に心室性期外収縮を発現した。被験者に心血管系イベントに関連する既往はなく、イベント発現時に併用薬はなかった。被験者は未回復であり、治験薬の投与を継続している。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。
- All BARI 4-mg AA：重篤な不整脈 2 例（心室性期外収縮 1 例、心室性頻脈 1 例、ともにバリシチニブ 4 mg 群の被験者）

All BARI AA（Week 52 data cut-off）での MACE の発現率は 0.06、心血管系イベントの発現率は 0.23 であった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、MACE 及びその他の心血管イベントの詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.4 に示す。

追加表 2.7.4.2-21 主要な心血管イベント（MACE）及びその他の心血管系イベントの発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with ≥1 positively adjudicated MACE event	1 (0.3) [0.23]	0	1 (0.1) [0.06]	1 (0.2) [0.16]	0
Cardiovascular death	0	0	0	0	0
Myocardial Infarction	1 (0.3) [0.23]	0	1 (0.1) [0.06]	1 (0.2) [0.16]	0
Stroke	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 Other cardiovascular event	1 (0.3) [0.23]	2 (0.4) [0.27]	4 (0.3) [0.23]	2 (0.4) [0.33]	2 (0.2) [0.18]
Transient ischemic attack	0	0	0	0	0
Hospitalization for unstable angina	0	0	0	0	0
Hospitalization for heart failure	0	0	0	0	0
Serious arrhythmia	0	2 (0.4) [0.27]	3 (0.2) [0.17]	1 (0.2) [0.16]	2 (0.1) [0.18]
Resuscitated sudden death	0	0	0	0	0
Cardiogenic shock	0	0	0	0	0
Coronary revascularization	1 (0.3) [0.23]	0	1 (0.1) [0.06]	1 (0.2) [0.16]	0
Non-cardiovascular death	0	0	0	0	0
All-cause death	0	0	0	0	0

Abbreviations: IR = incidence rate; MACE = Major Adverse Cardiovascular Event; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; PYE = patient years of exposure.
Percentages are calculated by n/N*100%.
MedDRA version 24.0.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
Source: [redacted]

静脈血栓塞栓関連事象（VTE）及び動脈血栓塞栓関連事象（ATE）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA のいずれでも、データカットオフ時点で VTE 及び ATE は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.5）。

なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）のデータカットオフ日以降に、BARI AA PC で認められた MACE の 1 例（急性心筋梗塞、バリシチニブ 2 mg 群）（第 2.7.4.2.1.9.4 項）が、外部の CEC により、ATE と判定された。

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及び筋肉症状

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して高かったが、発現率にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった。いずれの解析セットでも、CPK 増加のグレードの悪化の大部分はグレード 1 又は 2 の悪化であった（追加表 2.7.4.2-22）。

CPK グレードが 3 以上に悪化した被験者の発現率にバリシチニブ 2 mg とバリシチニブ 4 mg 群、及び All BARI 4-mg AA と All BARI 2-mg AA で差は認められなかった。CPK 増加がグレード 4 に悪化した被験者は、以下のとおり。

- バリシチニブ 2 mg 群：7 例
- バリシチニブ 4 mg 群：21 例
- All BARI 2-mg AA：9 例
- All BARI 4-mg AA：27 例

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、CPK のベースラインからの増加量（各来院時の増加量平均値の最大値）は小さく、バリシチニブ 2 mg とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-10）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、筋肉症状に関連する有害事象（PT）の発現割合は低く、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-23）。また、バリシチニブ群で横紋筋融解症は認められなかった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、CPK 増加及び筋肉症状に関連する有害事象を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.6 に示す。

追加表 2.7.4.2-22 試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 n (%) [IR]	All Doses N=1244 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 n (%) [IR]
Any CTCAE Grade increase	119 (32.9) [29.6]	257 (48.4) [35.7]	495 (40.5) [29.7]	144 (26.0) [25.0]	349 (37.6) [32.3]
CTCAE Grade 3+ (>5x ULN)	13 (3.6) [3.2]	42 (8.0) [5.8]	72 (6.0) [4.3]	18 (3.3) [3.1]	53 (5.8) [4.9]

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; ULN = upper limit of normal.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.2-23 筋肉症状に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with >= 1 TEAE	7 (1.9) [1.7]	10 (1.9) [1.4]	20 (1.6) [1.2]	9 (1.6) [1.5]	11 (1.2) [1.0]
Muscle spasms	3 (0.8) [0.7]	5 (0.9) [0.7]	9 (0.7) [0.5]	3 (0.5) [0.5]	6 (0.6) [0.5]
Myalgia	3 (0.8) [0.7]	4 (0.7) [0.5]	9 (0.7) [0.5]	5 (0.9) [0.8]	4 (0.4) [0.4]
Muscle twitching	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Myofascial pain syndrome	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Rhabdomyolysis	0	0	0	0	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.
IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
Preferred term in decreasing frequency in the All BARI AA group.
MedDRA version 24.0.
Source: [redacted]

NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA では、Week 36 data cut-off 以降に新たな NMSC が 1 例にのみ認められた（追加表 2.7.4.2-24）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた NMSC は、以下のとおり。

- バリシチニブ 2 mg 群：皮膚有棘細胞癌 1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.8.2 項参照）
- All BARI 2-mg AA：皮膚有棘細胞癌 1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.8.2 項参照）、基底細胞癌 1 例
  - 基底細胞癌を発現した被験者は、4[redacted] 歳の[redacted]で、アトピー性皮膚炎の既往があった。バリシチニブ 2 mg の投与を開始してから 480 日後に基底細胞と診断されたが、回復し、治験薬の投与を継続している。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA では、Week 36 data cut-off 以降に新たな NMSC 以外の悪性腫瘍が 1 例にのみ認められた（追加表 2.7.4.2-24）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する有害事象は、以下のとおり。

- バリシチニブ 4 mg 群：B 細胞性リンパ腫 1 例、乳癌 1 例（被験者 2 例の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.8.1 項参照）
- All BARI 2-mg AA：慢性リンパ性白血病 1 例
  - 慢性リンパ性白血病を発現した被験者は、5[redacted] 歳の[redacted]で、プラセボ群に割り付けられ、Week 36 以降バリシチニブ 2 mg が投与された。バリシチニブ 2 mg の投与を開始してから 519 日後に慢性リンパ性白血病と診断された。被験者は、飲酒歴があり、喫煙歴及びその他のリスク因子はなかった。被験者は治験薬の投与を中止した 。治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。
- All BARI 4-mg AA：B 細胞性リンパ腫 1 例、乳癌 1 例（バリシチニブ 4 mg 群の被験者）

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での NMSC 及び NMSC 以外の悪性腫瘍の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.7 に示す。

追加表 2.7.4.2-24 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Malignancies other than NMSC	0	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
B-cell lymphoma	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Breast cancer	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Chronic lymphocytic leukaemia	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Prostate cancer	0	0	0	0	0
NMSC	1 (0.3) [0.2]	0	2 (0.2) [0.1]	2 (0.4) [0.3]	0
Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; NMSC = non-melanoma skin cancers; PYE = patient years of exposure.
IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
Preferred term in decreasing frequency in the All BARI AA group.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
MedDRA version 24.0.
Source: [redacted]

肝機能異常

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合を評価した。

ALT 及び AST の増加

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、ALT が ULN の 5 倍以上に増加した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群、及び All BARI 2-mg AA と All BARI 2-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-25）。ALT 又は AST が ULN の 10 倍以上に増加した被験者は、以下のとおり。

- バリシチニブ 4 mg 群：AST ≥10x ULN 1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.9.1 項参照）、ALT ≥10x ULN 1 例
  - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：本被験者は、Week 36 data cut-off 時に AST が ULN の 5 倍以上に増加しており、急性肝炎が報告された（第 2.7.4.2.1.9.9.1 項）。また、Hy's Law の基準に合致するビリルビンの増加を示していた（第 2.7.4.2.1.9.9.3 項）。被験者は、2[redacted]歳 [redacted]でバリシチニブ 4 mg の投与開始から 13 ヵ月後に ALT、AST 及び ALP が ULN の 5 倍以上に増加し、ビリルビンは ULN の 2 倍以上に増加した。再検査の結果、ALT 及び AST は ULN の 10 倍以上に増加していた。バリシチニブの投与は中断され、投与は再開されなかった。3 週間後、ALT 及び AST は ULN の 3 倍未満、ALP は ULN の 5 倍未満、及びビリルビンは ULN の 2 倍未満に回復し、被験者は治験薬の投与を中止した。3 ヵ月後に肝機能パラメータは基準値範囲内に回復した。治験依頼者の肝機能及び感染の専門家は、この肝機能検査値異常はバリシチニブ投与と因果関係があるとはみなさず、続発性梅毒の一部である梅毒性肝炎の可能性が高いと判断した。
- All BARI 4-mg AA：AST ≥10x ULN 1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.9.1 項参照）、ALT 及び AST ≥10x ULN 1 例（被験者の詳細は、第 2.7.4.2.1.9.9.1 項参照）、ALT ≥10x ULN 1 例（上記バリシチニブ 4 mg 群の 1 例参照）

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、バリシチニブ 4 mg 群で AST 及び ALT はベースライン値と比較してわずかに増加した（Week 52 までの各来院時の増加量平均値の最大値は、ALT：+2.9 IU/L、AST：+3.1 IU/L）（追加図 2.7.4.7-11、追加図 2.7.4.7-12）。バリシチニブ 2 mg 群では、AST 及び ALT は Week 52 までベースライン値付近で安定していた。

ビリルビン及び ALP の増加

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）では、Week 36 data cut-off 以降、新たにビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者はいなかった（追加表 2.7.4.2-25）。Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で ALP が ULN の 1.5 倍以上に増加した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-25）。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、バリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群のビリルビン及び ALP のベースラインからの増加量は小さく、安定していた（追加図 2.7.4.7-13、追加図 2.7.4.7-14）。

Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）では、Week 36 data cut-off 以降、新たに Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。

バリシチニブの投与と肝障害に関連する重篤な有害事象（追加表 2.7.4.2-8）、治験薬の投与中止又は投与中断に至った TEAE（追加表 2.7.4.2-9、追加表 2.7.4.2-12）のリスク増加の関連性を示すエビデンスは認められなかった。

バリシチニブを投与された被験者で薬剤性肝障害、肝細胞損傷、肝損傷、又は肝障害に該当する事象は報告されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.8）。ほとんどの TEAE は、肝機能検査の異常であった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での肝機能検査値異常の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.8 に示す。

追加表 2.7.4.2-25 試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1244 n (%)	BARI 2mg N=564 n (%)	BARI 4mg N=951 n (%)
ALT ≥3x ULN	11 (3.0)	16 (3.0)	40 (3.2)	17 (3.0)	22 (2.3)
ALT ≥5x ULN	3 (0.8)	4 (0.7)	11 (0.9)	5 (0.9)	6 (0.6)
ALT ≥10x ULN	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
AST ≥3x ULN	7 (1.9)	14 (2.6)	32 (2.6)	11 (2.0)	20 (2.1)
AST ≥5x ULN	2 (0.6)	5 (0.9)	8 (0.6)	2 (0.4)	6 (0.6)
AST ≥10x ULN	0	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
Bilirubin ≥2x ULN	0	7 (1.3)	8 (0.6)	1 (0.2)	7 (0.7)
ALP ≥1.5x ULN	7 (1.9)	2 (0.4)	13 (1.1)	7 (1.3)	7 (0.7)

Abbreviations: ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients who have at least one measure falling into both the baseline and post-baseline categories; N-obs = number of patients in the baseline category and have at least one post-baseline measurement; ULN = upper limit of normal.

Percentages are n divided by N-obs. The 'All' category includes all patients with at least one post-baseline measurement including those patients who have missing baseline.

Data cut-off date for JAIR is[redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is[redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

腎機能への影響

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で、試験期間中のいずれかの時点にクレアチニンの CTCAE グレードが悪化した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かったが、All BARI AA（Week 52 data cut-off）でのクレアチニンの CTCAE グレードが

悪化した被験者の割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった（追加表 2.7.4.2-26）。クレアチニンの CTCAE グレードの悪化は、大部分がグレード 1 への悪化であった。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、クレアチニンのベースラインからの増加量にバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-15）。

Ext BARI AA（Week 52 data cut-off）で Week 52 までの期間、eGFR 及びシスタチン C のベースライン値からの低下量は小さく、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加図 2.7.4.7-16、追加図 2.7.4.7-17）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA でのクレアチニンの詳細を第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.9 に示す。

追加表 2.7.4.2-26 試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1244 n (%)	BARI 2 mg N=564 n (%)	BARI 4 mg N=951 n (%)
Any CTCAE Grade increase	54 (14.9)	105 (19.6)	237 (19.2)	78 (13.9)	153 (16.3)
CTCAE Grade 2+	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
CTCAE Grade 3+	0	0	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.
Percentages in the total rows and total columns are based on the total number of patients; otherwise, percentages are based on row totals. Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).
CTCAE version both Version 3.0 and Version 4.03 are used.
Source: [redacted]

腎機能に関連する有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた「腎および尿路障害」（SOC）に該当する TEAE の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-27）。また、「腎および尿路障害」（SOC）に該当する重篤な有害事象（追加表 2.7.4.2-8）、治験薬の投与中断又は投与中止に至った TEAE（追加表 2.7.4.2-9、追加表 2.7.4.2-12）は認められなかった。

追加表 2.7.4.2-27 いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた腎機能に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
System Organ Class Preferred Term	**Extended BARI AA**		**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	**BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]**	**All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]**
Renal and urinary disorders	8 (2.2) [1.9]	12 (2.2) [1.6]	21 (1.7) [1.2]	8 (1.4) [1.3]	13 (1.4) [1.2]
Glycosuria	2 (0.5) [0.5]	0	3 (0.2) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	1 (0.1) [0.1]
Haematuria	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
Acute kidney injury	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Dysuria	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Ketonuria	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Micturition urgency	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Pollakiuria	0	2 (0.4) [0.3]	2 (0.2) [0.1]	0	2 (0.2) [0.3]
Proteinuria	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure.
IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
Preferred term in decreasing frequency within system organ class in the All BARI AA group.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
MedDRA version 24.0.
Source: [redacted]

消化管穿孔

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.10）。

うつ病と自殺／自殺念慮

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた、C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為、並びにうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現状況を評価した。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で C-SSRS に基づく自殺念慮を報告した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群、及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-28）。報告された自殺念

慮の最も重篤なカテゴリーは、いずれの群でも「active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act」（カテゴリー3）であった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で C-SSRS に基づく自殺行為の報告はなかった。Week 36 data cut-off 以降に C-SSRS に基づく新たな自殺企図を伴わない自傷行為が 1 例（バリシチニブ 4 mg 群）のみ報告された（追加表 2.7.4.2-28）。ベースラインの「no suicidal ideation or behavior」又は「suicidal ideation」カテゴリーからいずれかのカテゴリーにシフトした被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.11）。

うつ病、自殺及び自傷行為に関連する重篤な有害事象は認められなかった。うつ病、自殺及び自傷行為に関連する TEAE の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-28）。

追加表 2.7.4.2-28 C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行為、及び自殺企図を伴わない自傷行為、並びにうつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
C-SSRS N-obs	360	537	1235	559	941
Suicidal ideation, based on C-SSRS	4 (1.1)	6 (1.1)	13 (1.1)	5 (0.9)	8 (0.9)
Suicidal behavior, based on C-SSRS	0	0	0	0	0
Self injurious behavior without suicidal intent, based on C-SSRS	0	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
TE depression and suicide/self injury, based on MedDRA SMQ	7 (1.9) [1.7]	5 (0.9) [0.7]	16 (1.3) [0.9]	8 (1.4) [1.3]	7 (0.7) [0.6]
Patients with TEAEs by Preferred Term					
Broadly-defined terms	7 (1.9) [1.7]	5 (0.9) [0.7]	16 (1.3) [0.9]	8 (1.4) [1.3]	7 (0.7) [0.6]
Alcohol poisoning	0	0	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Disturbance in attention	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Memory impairment	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Narrowly-defined terms	6 (1.6) [1.4]	4 (0.7) [0.5]	13 (1.0) [0.8]	7 (1.2) [1.2]	5 (0.5) [0.5]
Depression	6 (1.6) [1.4]	3 (0.6) [0.4]	12 (1.0) [0.7]	7 (1.2) [1.2]	4 (0.4) [0.4]
Suicidal ideation	0	1 (0.2) [0.1]	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.1) [0.1]
Depressed mood	0	0	0	0	0

Abbreviations: C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; N-obs = number of patients in the safety analysis set with at least one post baseline C-SSRS assessment; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure; SMQ = Standardized MedDRA Query; TEAE = treatment-emergent adverse event.
IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
Preferred terms are sorted in decreasing frequency within the All BARI AA group.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
MedDRA version 24.0.
Source: [redacted]

アレルギー反応／過敏症

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）に該当する事象が 1 例にのみ認められた（追加表 2.7.4.2-29）。

- バリシチニブ 2 mg 群の 1 例：3[redacted]歳[redacted]被験者は、バリシチニブ 2 mg の投与開始から 192 日後に原因不明のアナフィラキシー反応を発現した。被験者はエピネフリンを 1 回、プレドニゾロンを 5 日間投与された。イベントは発現日に回復し、治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」と判断された。治験薬の投与は継続された。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で、アレルギー反応／過敏症の 3 つの SMQ の併合及び過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群、及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.2-29）。血管浮腫の SMQ（狭域検索）に該当する事象の発現率も差は認められなかった。

- 過敏症の SMQ（狭域検索）に該当する事象に、投与群間で差は認められなかった。発現率が 1 以上の事象は、以下のとおり（第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.12）。
  - バリシチニブ 2 mg 群：接触皮膚炎（発現率 1.9）、湿疹（発現率 1.9）、蕁麻疹（発現率 1.2）
  - バリシチニブ 4 mg 群：接触皮膚炎（発現率 1.5）、発疹（発現率 1.1）
  - All BARI 2-mg AA：湿疹（発現率 1.7）、接触皮膚炎（発現率 1.5）、蕁麻疹（発現率 1.0）
  - All BARI 4-mg AA：接触皮膚炎（発現率 1.4）、発疹（発現率 1.0）

- 血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象、治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象はなかった。血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する事象に、投与群間で差は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.12）。血管浮腫 SMQ（狭域検索）に該当する事象は 16 例で 17 件認められた。事象の内訳は、蕁麻疹 14 例、眼窩周囲腫脹 1 例、血管浮腫 1 例、コリン性蕁麻疹 1 例であった。

- 発疹（症候群）の発現率に、投与群間で差は認められなかった。顔面腫脹（症候群）は、All BARI 2-mg AA の 1 例（眼窩周囲腫脹、軽度）のみであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.7.12）。

追加表 2.7.4.2-29 アレルギー反応／過敏症の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Narrow search and anaphylactic reaction	28 (7.7) [6.9]	52 (9.6) [7.4]	110 (8.8) [6.8]	40 (7.1) [6.9]	71 (7.5) [6.7]
Anaphylactic reaction (algorithm, narrow)	1 (0.3) [0.2]	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Hypersensitivity (narrow)	28 (7.7) [6.9]	52 (9.6) [7.4]	110 (8.8) [6.8]	40 (7.1) [6.9]	71 (7.5) [6.7]
Angioedema (narrow)	5 (1.4) [1.2]	8 (1.5) [1.1]	16 (1.3) [0.9]	7 (1.2) [1.2]	9 (0.9) [0.8]
Rash (cluster)	17 (4.7) [4.1]	33 (6.1) [4.5]	66 (5.3) [4.0]	23 (4.1) [3.9]	43 (4.5) [4.0]
Swelling of face (cluster)	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

光線過敏性

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA で認められた光過敏性に関連する有害事象は、以下のとおり。いずれも皮膚の光線過敏性に関連する有害事象であり、眼の光線過敏性に関連する有害事象は認められなかった（追加表 2.7.4.2-30、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.7.13）。

- 光線過敏性反応（バリシチニブ 4 mg 群で 2 例、All BARI AA で 2 例、All BARI 4-mg AA で 2 例）
- 光線角化症（バリシチニブ 2 mg 群で 1 例、All BARI AA で 1 例、All BARI 2-mg AA で 1 例）
- サンバーン（All BARI AA で 1 例、All BARI 4-mg AA で 1 例）

追加表 2.7.4.2-30 光線過敏性に関連する有害事象の発現例数、発現割合及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Patients with ≥ 1 TEAE	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	4 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.3]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; PYE = patient years of exposure; TEAE = treatment-emergent adverse event.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Source: [redacted]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、表 2.7.4.7-1 で定義した注目すべき有害事象を発現した被験者の症例経過を各試験の CSR（第 5.3 項）に示した。

- JAHO 試験
- JAIR 試験

2.7.4.3 臨床検査値の評価

注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の結果は、以下のとおり第 2.7.4.2.1.9 項及び第 2.7.4.2.1.10.1.8 項に記載した。本項では、これら以外の臨床検査値の結果を示した。臨床検査項目の基準範囲の一覧は第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5 及び Addendum Section 5.5 に添付した。

注目すべき有害事象	項番号
血液学的変化	第 2.7.4.2.1.9.2 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項
脂質レベルへの影響	第 2.7.4.2.1.9.3 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項
CPK 増加	第 2.7.4.2.1.9.7.1 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項
肝機能異常	第 2.7.4.2.1.9.9 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項
腎機能への影響	第 2.7.4.2.1.9.10 項、第 2.7.4.2.1.10.1.8 項

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常値

バリシチニブ又はプラセボを投与された被験者を対象に、治験薬投与後のいずれかの時点で臨床検査の異常値、高値又は低値が認められた被験者の例数と割合を要約した。臨床検査項目の基準範囲の一覧（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5）を用いて、ULN 及び基準範囲下限（lower limit of normal：LLN）を規定した。

異常値、高値、低値の定義は以下のとおりである。また、臨床検査値のベースラインからの変化量の平均値を要約した。

項目	定義
治験薬投与後に認められた定性的な臨床検査項目の異常値	すべてのベースライン来院時での基準範囲内の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での基準範囲外の値への変化
治験薬投与後に認められた高値	すべてのベースライン来院時での ULN 以下の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での ULN 超の値への変化
治験薬投与後に認められた低値	すべてのベースライン来院時での LLN 以上の値から治験薬投与期間中のいずれかの時点での LLN 未満の値への変化

臨床検査値のボックスプロット

各臨床検査項目のベースラインからの変化量の平均値を Week 4 以降の来院別にボックスプロットで表した（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.2、5.5.3、5.5.4、5.5.5）。規定外来院時の測定は除外した。投与群ごとのボックスプロットにはノッチを付け、外れ値も表示した。また、記述統計量の表をボックスプロットの下に示した。

2.7.4.3.1.1 生化学的検査

事前に規定した注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.2.1.9 項）で言及していない生化学的検査項目について述べる。併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での生化学的検査を評価した。

生化学的検査の高値又は低値が認められた被験者の割合に、一部の項目でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められたが、ベースライン値からの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

BARI AA PC でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められた生化学的検査項目は、血清アルブミン値であった。

血清アルブミン高値

- BARI AA PC では、血清アルブミン高値となった被験者の割合は以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - プラセボ群：1.4%
  - バリシチニブ 2 mg 群：3.9%
  - バリシチニブ 4 mg 群：5.0%
  - ベースラインからの変化量（Week 36 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.2）。
    - プラセボ群：増加せず
    - バリシチニブ 2 mg 群：0.66 g/L
    - バリシチニブ 4 mg 群：0.85 g/L
- Ext BARI AA では、血清アルブミン高値となった被験者の割合及び発現率は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - バリシチニブ 2 mg 群：3.8%、発現率 3.9
  - バリシチニブ 4 mg 群：6.1%、発現率 5.7
- All BARI AA では、血清アルブミン高値となった被験者の割合及び発現率は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - All BARI 2-mg AA：3.3%、発現率 4.0
  - All BARI 4-mg AA：5.4%、発現率 6.3
- 血清アルブミン高値の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、総曝露量が大きい All BARI AA で Ext BARI AA と比較して発現率は増加しなかった。また、ベースラインからの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さく（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.2）、臨床的に意味のある変化ではないと考えた。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、生化学的検査の高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1 に、生化学的検査のボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.2 に示す。

2.7.4.3.1.2 血液学的検査

事前に規定した注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.2.1.9 項）で言及していない血液学的検査項目について述べる。併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での血液学的検査を評価した。

血液学的検査の高値又は低値が認められた被験者の割合に、一部の項目でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められたが、ベースライン値からの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

BARI AA PC でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められた血液学的検査項目は、単球数であった。

単球数低値

- BARI AA PC では、単球数低値となった被験者の割合は以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - プラセボ群：10.7%
  - バリシチニブ 2 mg 群：11.7%
  - バリシチニブ 4 mg 群：17.1%
  - 単球数のベースラインからの低下量（Week 36 までの各来院時の低下量平均値の最大値）は以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.3）。
    - プラセボ群：-0.01×10^9/L
    - バリシチニブ 2 mg 群：低下せず
    - バリシチニブ 4 mg 群：-0.01×10^9/L
- Ext BARI AA では、単球数低値となった被験者の割合及び発現率は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - バリシチニブ 2 mg 群：12.6%、発現率 13.5
  - バリシチニブ 4 mg 群：19.8%、発現率 20.5
  - 単球数のベースラインからの低下量（Week 52 までの各来院時の低下量平均値の最大値）は以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.3）。
    - バリシチニブ 2 mg 群：低下せず
    - バリシチニブ 4 mg 群：-0.01×10^9/L
- All BARI AA では、単球数低値となった被験者の割合及び発現率は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - All BARI 2-mg AA：10.0%、発現率 12.7
  - All BARI 4-mg AA：15.4%、発現率 19.7
- 単球数低値の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かったが、総曝露量が大きい All BARI AA で Ext BARI AA と比較して発現率は増加しなかった。また、ベースラインからの変化量（Week 52 までの各来院時の低下量平均値の最大値）は小さく（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.3）、臨床的に意味のある変化ではないと考えた。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、血液学的検査の高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1 に、血液学的検査のボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.3 に示す。

2.7.4.3.1.3 免疫グロブリン検査

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での免疫グロブリンを評価した。免疫グロブリンの評価結果は以下のとおり。

BARI AA PC では、IgE 高値となった被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群及びプラセボ群と比較して低かった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。

- プラセボ群：8.4%
- バリシチニブ 2 mg 群：8.7%

- バリシチニブ 4 mg 群：2.9%

Ext BARI AA では、IgE 高値となった被験者の割合及び発現率は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して低かった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。

- バリシチニブ 2 mg 群：4.9%、発現率 5.0
- バリシチニブ 4 mg 群：1.9%、発現率 1.7

All BARI AA では、IgE 高値となった被験者の割合及び発現率は、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して低かった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。

- All BARI 2-mg AA：3.4%、発現率 4.2
- All BARI 4-mg AA：1.2%、発現率 1.4

IgE 高値は、アトピー素因及び AD 症状を伴う AA 患者で認められることがある。IgE 高値の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して同程度又は低く、総曝露量が大きい All BARI AA で Ext BARI AA と比較して IgE 高値の発現率は増加しなかった。

2.7.4.3.1.4 尿検査

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での尿検査を評価した。尿検査項目の評価結果は以下のとおり。

総じて、尿検査の高値又は異常が認められた被験者の割合に、バリシチニブ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった。また、バリシチニブ群間でも臨床的に意味のある差は認められなかった。

BARI AA PC でバリシチニブ群とプラセボ群で差が認められた尿検査項目は、尿潜血異常であった。

尿潜血異常

- BARI AA PC では、尿潜血異常が認められた被験者の割合は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - プラセボ群：19.7%
  - バリシチニブ 2 mg 群：17.3%
  - バリシチニブ 4 mg 群：21.8%
- Ext BARI AA では、尿潜血異常が認められた被験者の割合及び発現率は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - バリシチニブ 2 mg 群：14.5%、発現率 16.1
  - バリシチニブ 4 mg 群：21.3%、発現率 22.1
- All BARI AA では、尿潜血異常が認められた被験者の割合及び発現率は、以下のとおりであった（第 5.3.5.3.2 項 Section 5.5.1）。
  - All BARI 2-mg AA：11.6%、発現率 15.2
  - All BARI 4-mg AA：15.5%、発現率 19.8
- 尿潜血異常が認められた被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比較して同程度又は低かった。総曝露量が大きい All BARI AA で Ext BARI AA と比較して尿潜血異常の発現率は増加しなかった。尿路感染はいずれの投与群でも認められた事象であり、腎結石

症は、BARI AA PC のプラセボ群で 2 例、Ext BARI AA のバリシチニブ 4 mg 群で 1 例のみに認められた事象であることから、バリシチニブ群間で認められた尿潜血異常の割合の差は、臨床的に重要でないと考えた。

2.7.4.3.2 結論

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での生化学的検査、血液学的検査、免疫グロブリン、及び尿検査の結果について、高値、低値又は異常となった被験者の割合に関して、いくつかの項目でプラセボ群、バリシチニブ 2 mg、及び 4 mg 群の間で差が認められたものの、これらの項目のベースラインからの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではないと考えた。

2.7.4.3.3 長期投与時の臨床検査値の異常値

2.7.4.3.3.1 生化学的検査

事前に規定した注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.2.1.10.1.8 項）で言及していない生化学的検査項目について述べる。併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での生化学的検査を評価した。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での結果と同様、生化学的検査の高値又は低値が認められた被験者の割合に、一部の項目でバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差が認められたが、ベースライン値からの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、生化学的検査の高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.1 に、生化学的検査のボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.2 に示す。

2.7.4.3.3.2 血液学的検査

事前に規定した注目すべき有害事象の項（第 2.7.4.2.1.10.1.8 項）で言及していない血液学的検査項目について述べる。併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での血液学的検査を評価した。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での結果と同様、血液学的検査の高値又は低値が認められた被験者の割合に、一部の項目でバリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差が認められたが、ベースライン値からの変化量は概して小さく、臨床的に意味のある変化ではなかった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA 及び All BARI AA での、血液学的検査の高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.1 に、血液学的検査のボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.3 に示す。

2.7.4.3.3.3 免疫グロブリン

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での免疫グロブリンを評価した。併合解析セット（Week 36 data cut-off）での結果と同様、Ext BARI AA 及び All BARI AA（Week 52 data cut-off）で、IgE 高値となった被験者の割合及び発現率は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群、All BARI 4-mg AA で All BARI 2-mg AA と比較して低かった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、及び All BARI AA での、免疫グロブリン高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.1 に、免疫グロブリンのボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.4 に示す。

2.7.4.3.3.4 尿検査

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での尿検査を評価した。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での結果と同様、総じて、尿検査の高値又は異常が認められた被験者の割合に、バリシチニブ群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、及び All BARI AA での、尿検査異常が認められた被験者の割合及び発現率の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.1 に、尿検査のボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.5.5 に示す。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与後に認められた血圧及び脈拍数の異常値基準並びに体重増加及び体重減少の基準を以下に示す。

項目（単位）	低値	高値
収縮期血圧（mmHg）	90 mmHg 以下かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の低下（ベースラインは 90 mmHg 超）	140 mmHg 以上かつ ベースラインから 20 mmHg 以上の上昇（ベースラインは 140 mmHg 未満）
拡張期血圧（mmHg）	50 mmHg 以下かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の低下（ベースラインは 50 mmHg 超）	90 mmHg 以上かつ ベースラインから 10 mmHg 以上の上昇（ベースラインは 90 mmHg 未満）
脈拍数（bpm）	50 bpm 未満かつ ベースラインから 15 bpm 以上の減少（ベースラインは 50 bpm 以上）	100 bpm 超かつ ベースラインから 15 bpm 以上の増加（ベースラインは 100 bpm 以下）
体重（kg）	ベースラインの最小値から 7%以上の減少	ベースラインの最大値から 7%以上の増加

2.7.4.4.1 血圧、脈拍数、及び体重の変化

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での血圧、脈拍数、及び体重の変化の評価結果は以下のとおり。

BARI AA PC

- 収縮期血圧が低値及び高値となった被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。収縮期血圧のベースライン値からの変化量（Week 36 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さかった。
- 拡張期血圧が低値及び高値となった被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。拡張期血圧のベースライン値からの変化量（Week 36 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さかった。
- 脈拍数が低値及び高値となった被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。脈拍数のベースライン値からの変化量（Week 36 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さかった。
- 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群でバリシチニブ 2 mg 群及びバリシチニブ 4 mg 群と比較して高かった。体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.4-1）。体重のベースライン値からの変化量（Week 36 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は、バリシチニブ 2 mg 群で 1.15 kg、バリシチニブ 4 mg 群で 1.78 kg、プラセボ群で 0.62 kg であった。

Ext BARI AA

- 収縮期血圧低値及び高値の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。収縮期血圧のベースライン値からの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さく、BARI AA PC と同程度であった。

- 拡張期血圧低値及び高値の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。拡張期血圧のベースライン値からの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さく、BARI AA PC と同程度であった。
- 脈拍数低値及び高値の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。脈拍数のベースライン値からの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は小さく、BARI AA PC と同程度であった。
- 体重がベースラインから 7%以上減少した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群で差は認められなかった。体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、バリシチニブ 4 mg 群でバリシチニブ 2 mg 群と比較して高かった。体重のベースライン値からの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は、バリシチニブ 2 mg 群で 1.47 kg、バリシチニブ 4 mg 群で 2.03 kg であり、BARI AA PC と比較してわずかに増加した。体重は Week 40 まで徐々に増加したが、その後安定していた。

All BARI AA

- 収縮期血圧低値及び高値の発現割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。
- 拡張期血圧低値及び高値の発現割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。
- 脈拍数低値及び高値の発現割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（表 2.7.4.4-1）。
- 体重がベースライン値から 7%以上減少した被験者の発現割合に All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。体重がベースライン値から 7%以上増加した被験者の発現割合に、All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で大きな差はみられなかった（表 2.7.4.4-1）。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA での、バイタルサインの高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 section 5.6.1 に、バイタルサインのボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 section 5.6.2 に示す。

2.7.4.4.2 結論

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA では、

- 収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数について、バリシチニブ群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 体重がベースラインから 7%以上増加した被験者の割合は、バリシチニブ群でプラセボ群と比べて高い傾向がみられた。BARI AA PC での体重のベースライン値からの変化量は、バリシチニブ 2 mg 群で 1.15 kg、バリシチニブ 4 mg 群で 1.78 kg、及びプラセボ群で 0.62 kg であり、臨床的に意味のある差ではなかった。

表 2.7.4.4-1　バイタルサインの変化の概略（Week 36 data cut-off 、Safety、全体）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=371 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1243 n (%)	BARI 2 mg N=551 n (%)	BARI 4 mg N=889 n (%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)								
TE Low	2 (0.5)	2 (0.6)	0	2 (0.5)	4 (0.7)	6 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.4)
TE High	7 (2.3)	14 (4.5)	18 (4.0)	20 (5.5)	26 (4.8)	54 (4.3)	20 (3.6)	28 (3.1)
Max Mean Increase from BL (mmHg)	-0.86	1.18	1.48	2.00	1.48	NA	NA	NA
Magnitude of change for outliers (mmHg)	-43 to +40	-44 to+46	-60 to +69	-44 to +46	-61 to +69	NA	NA	NA
Diastolic Blood Pressure (mmHg)								
TE Low	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (1.1)	4 (1.1)	12 (2.2)	20 (1.6)	5 (0.9)	14 (1.6)
TE High	22 (7.1)	26 (8.9)	39 (8.6)	31 (8.5)	60 (11.1)	108 (8.7)	34 (6.2)	67 (7.5)
Max Mean Increase from BL (mmHg)	0.88	0.91	0.81	0.91	0.81	NA	NA	NA
Magnitude of change for outliers (mmHg)	-40 to +32	-36 to +44	-40 to +49	-36 to +44	-40 to +51	NA	NA	NA
Pulse Rate (beats/min)								
TE Low	5 (1.4)	1 (0.3)	6 (1.1)	2 (0.5)	6 (1.1)	9 (0.7)	2 (0.4)	7 (0.8)
TE High	8 (2.2)	14 (4.0)	18 (3.4)	17 (4.7)	27 (5.0)	54 (4.3)	17 (3.1)	33 (3.7)
Max Mean Increase from BL (beats/min)	2.57	1.73	1.53	1.73	1.53	NA	NA	NA
Magnitude of change for outliers (beats/min)	-66 to +38	-32 to +64	-68 to +49	-37 to +64	-69 to +49	NA	NA	NA
Weight (kg)								
TE Low 7% decrease	22 (6.0)	7 (1.9)	11 (2.0)	11 (3.0)	28 (5.2)	52 (4.2)	13 (2.4)	34 (3.8)
TE High 7% increase	35 (9.5)	40 (11.1)	70 (13.0)	55 (15.1)	117 (21.7)	214 (17.2)	64 (11.6)	127 (14.3)
Max Mean Increase from BL (kg)	0.62	1.15	1.78	1.47	2.03	NA	NA	NA

Abbreviations: BL = baseline; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; TE = treatment-emergent.

Percentages are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Systolic blood pressure, low: <=90 and decrease from lowest value during baseline >=20 if >90 at each baseline visit; high: >=140 and increase from highest value during baseline >=20 if <140 at each baseline visit.

Diastolic blood pressure, low: <=50 and decrease from lowest value during baseline >=10 if >50 at each baseline visit; high: >=90 and increase from highest value during baseline >=10 if <90 at each baseline visit.

Pulse, low: <50 and decrease from lowest value during baseline >=15 if >=50 at each baseline visit; high: >100 and increase from highest value during baseline >=15 if <=100 at each baseline visit.

Weight, low: (loss) decrease >=7% from lowest value during baseline; high: (gain) increase >=7% from highest value during baseline.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Source: [redacted]

2.7.4.4.3 長期投与時の血圧、脈拍数、及び体重の変化

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体重の変化を評価した結果、低値又は高値を示した被験者の割合及びベースライン値からの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は、併合解析セット（Week 36 data cut-off）での結果と同様であった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での血圧、脈拍数、及び体重の変化の評価結果は以下のとおり。

- 収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数について、バリシチニブ群間で臨床的に意味のある変化は認められなかった（追加表 2.7.4.4-1）。
- Ext BARI AA での体重のベースライン値からの変化量（Week 52 までの各来院時の変化量平均値の最大値）は、バリシチニブ 2 mg 群で 1.45 kg、バリシチニブ 4 mg 群で 1.92 kg であり、臨床的に意味のある差ではなかった（追加表 2.7.4.4-1）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、及び All BARI AA での、バイタルサインの高値又は低値の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum section 5.6.1 に、バイタルサインのボックスプロットを第 5.3.5.3.2 項 Addendum section 5.6.2 に示す。

追加表 2.7.4.4-1 バイタルサインの変化の概略（Week 52 data cut-off、Safety、全体）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=365 n (%)	BARI 4 mg N=540 n (%)	All Doses N=1244 n (%)	BARI 2 mg N=564 n (%)	BARI 4 mg N=951 n (%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
TE Low	3 (0.8)	4 (0.7)	8 (0.6)	3 (0.5)	5 (0.5)
TE High	21 (5.8)	30 (5.6)	69 (5.5)	21 (3.7)	37 (3.9)
Max Mean Increase from BL (mmHg)	1.81	1.48	NA	NA	NA
Magnitude of change for outliers (mmHg)	-44 to +46	-61 to +69	NA	NA	NA
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
TE Low	4 (1.1)	16 (3.0)	24 (1.9)	5 (0.9)	18 (1.9)
TE High	32 (8.8)	70 (13.0)	136 (10.9)	37 (6.6)	89 (9.4)
Max Mean Increase from BL (mmHg)	0.91	0.82	NA	NA	NA
Magnitude of change for outliers (mmHg)	-36 to +44	-41 to +51	NA	NA	NA
Pulse Rate (beats/min)					
TE Low	2 (0.5)	6 (1.1)	9 (0.7)	2 (0.4)	7 (0.7)
TE High	19 (5.2)	31 (5.7)	69 (5.5)	20 (3.5)	42 (4.4)
Max Mean Increase from BL (beats/min)	1.73	1.53	NA	NA	NA
Magnitude of change for outliers (beats/min)	-37 to +64	-69 to +49	NA	NA	NA
Weight (kg)					
TE Low 7% decrease	16 (4.4)	35 (6.5)	78 (6.3)	22 (3.9)	44 (4.6)
TE High 7% increase	61 (16.7)	140 (25.9)	274 (22.0)	77 (13.7)	164 (17.2)
Max Mean Increase from BL (kg)	1.45	1.92	NA	NA	NA

Abbreviations: BL = baseline; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients with the specified abnormality; NAR = Number of patients at risk for the abnormality in each treatment group; TE = treatment-emergent.

Percentages are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Systolic blood pressure, low: <=90 and decrease from lowest value during baseline >=20 if >90 at each baseline visit; high: >=140 and increase from highest value during baseline >=20 if <140 at each baseline visit.

Diastolic blood pressure, low: <=50 and decrease from lowest value during baseline >=10 if >50 at each baseline visit; high: >=90 and increase from highest value during baseline >=10 if <90 at each baseline visit.

Pulse, low: <50 and decrease from lowest value during baseline >=15 if >=50 at each baseline visit; high: >100 and increase from highest value during baseline >=15 if <=100 at each baseline visit.

Weight, low: (loss) decrease >=7% from lowest value during baseline; high: (gain) increase >=7% from highest value during baseline.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Source: [redacted]

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 腎機能

RA 患者を対象とした臨床試験で、薬物動態シミュレーションに基づき、腎機能が低下した被験者のバリシチニブの曝露量が増加した。このことから、中等度の腎機能障害（推算糸球体濾過量［estimated glomerular filtration rate：eGFR］が 30～60 mL/min/1.73 m^2）患者に対しては、バリシチニブの用量調整が行われており、重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）患者に対してバリシチニブは使用されない。

AA 患者を対象とした臨床試験では、eGFR が 40～60 mL/min/1.73 m^2 の中等度の腎機能障害患者がバリシチニブ 4 mg 群に無作為割付された場合、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害（eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2）の被験者での 4 mg に相当する曝露量を超えないようにするため、2 mg を投与した。バリシチニブ 2 mg 群又はバリシチニブ 1 mg 群（JAHO 試験第 II 相部分）に無作為割付された被験者は、腎機能に基づいた用量調整は行わなかった。eGFR が 40 mL/min/1.73 m^2 未満の場合、試験の組み入れから除外した。

これまでに実施したバリシチニブの臨床試験で、腎機能が低下した被験者がほとんど組み入れられていないことから、新たな安全性の知見は得られなかった。

2.7.4.5.1.2 高齢者

AA 患者を対象とした臨床試験では、男性は 60 歳以下、女性は 70 歳以下の AA 患者を組み入れたため、高齢者の AA 患者は少なかった。年齢に基づく用量調整は行わなかった。併合解析セット（Week 36 data cut-off）All BARI AA で年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象を検討した（表 2.7.4.5-1）。

65 歳未満の被験者は 1214 例（97.7%）、65 歳以上の被験者は 29 例（2.3%）であった。なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）All BARI AA での年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.8.1 に示す。

重篤な有害事象、TEAE の発現率は、65 歳以上の集団で 65 歳未満の集団と比較して高かったが、各年齢群の被験者数に大きな偏りがあるため、データの解釈は限定的である。

しかし、一般的に高齢者は合併症を有している可能性が高く、多剤併用により有害事象発現のリスクが高まることから、添付文書の高齢者の項で、用量に留意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨が注意喚起されている。

表 2.7.4.5-1 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の概要（Week 36 data cut-off、Safety、全体）（All BARI AA）

	Week 36 data cut-off					
	All BARI AA		All BARI 2-mg AA		All BARI 4-mg AA	
	<65 Years (N=1214) n (%) [IR]	>=65 Years (N=29) n (%) [IR]	<65 Years (N=535) n (%) [IR]	>=65 Years (N=16) n (%) [IR]	<65 Years (N=868) n (%) [IR]	>=65 Years (N=21) n (%) [IR]
TEAE	740 (61.0) [125.2]	23 (79.3) [204.5]	291 (54.4) [121.2]	12 (75.0) [247.9]	479 (55.2) [124.0]	12 (57.1) [154.0]
SAE	36 (3.0) [3.0]	3 (10.3) [9.9]	13 (2.4) [2.9]	1 (6.3) [7.0]	23 (2.6) [3.0]	2 (9.5) [12.0]
Fatal	0	0	0	0	0	0
Hospitalization	33 (2.7) [2.7]	3 (10.3) [9.9]	12 (2.2) [2.7]	1 (6.3) [7.0]	21 (2.4) [2.8]	2 (9.5) [12.0]
Life-threatening	0	0	0	0	0	0
Disability	1 (0.1) [0.1]	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	0
Other	6 (0.5) [0.5]	0	2 (0.4) [0.4]	0	4 (0.5) [0.5]	0
Permanent DC from study drug due to AE	20 (1.6) [1.6]	1 (3.4) [3.2]	8 (1.5) [1.8]	0	12 (1.4) [1.6]	1 (4.8) [5.9]
VTE	0	0	0	0	0	0
DVT/PE	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders (SOC)	14 (1.2) [1.2]	1 (3.4) [3.2]	7 (1.3) [1.6]	0	7 (0.8) [0.9]	1 (4.8) [6.0]
Infection and Infestations (SOC)	425 (35.0) [49.1]	15 (51.7) [79.3]	165 (30.8) [50.2]	7 (43.8) [75.1]	263 (30.3) [46.3]	9 (42.9) [84.1]
Nervous system disorders (SOC)	119 (9.8) [10.5]	1 (3.4) [3.2]	41 (7.7) [9.6]	0	77 (8.9) [10.8]	1 (4.8) [6.0]
Psychiatric disorders (SOC)	42 (3.5) [3.5]	0	17 (3.2) [3.8]	0	24 (2.8) [3.2]	0
Renal and urinary disorders (SOC)	13 (1.1) [1.1]	1 (3.4) [3.3]	8 (1.5) [1.8]	0	5 (0.6) [0.7]	1 (4.8) [6.3]
Vascular disorders (SOC)	37 (3.0) [3.1]	1 (3.4) [3.2]	6 (1.1) [1.3]	0	30 (3.5) [4.0]	1 (4.8) [5.9]
Anaphylactic reaction (SMQ)	82 (6.8) [7.0]	2 (6.9) [7.0]	21 (3.9) [4.7]	1 (6.3) [7.2]	61 (7.0) [8.3]	1 (4.8) [6.3]
Gastrointestinal Perforations (SMQ)	1 (0.1) [0.1]	0	1 (0.2) [0.2]	0	0	0
Hepatic Disorders (SMQ)	43 (3.5) [3.6]	0	12 (2.2) [2.7]	0	31 (3.6) [4.1]	0
Hyperlipidemia Events (LSC)	64 (5.3) [5.4]	4 (13.8) [14.0]	15 (2.8) [3.4]	4 (25.0) [32.4]	49 (5.6) [6.7]	0
Malignancies (SMQ)	2 (0.2) [0.2]	1 (3.4) [3.3]	0	1 (6.3) [7.1]	2 (0.2) [0.3]	0

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; DVT = deep vein thrombosis; IR = Incidence Rate; LSC = Lilly Specified Category; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = patients with >=1 event; PE = pulmonary embolism; SAE = serious adverse event; SMQ = standardized MedDRA query; SOC = system organ class; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event; VTE = venous and pulmonary artery thromboembolic events.
MedDRA version 23.1.
Source: [redacted]

2.7.4.5.1.3 その他の内因性要因

その他の内因性要因として、以下の要因別に、併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC での比較的よく見られる有害事象（2%以上で認められる TEAE）を評価した（第 5.3.5.3.2 項、Section 5.8.2）。

- 性別（男性、女性）
- 人種（American Indian or Alaska Native、Asian、Black or African American、Native Hawaiian or other Pacific Islanders、White、及び Multi-racial）
- ベースライン時の体重（60 kg 未満、60 kg 以上 100 kg 未満、100 kg 以上）
- ベースライン時の body mass index（BMI）（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）

2%以上で認められる TEAE の発現状況に部分集団間で大きな差はなかった。ほとんどの TEAE は、発現例数が少ない又は部分集団の例数が少ないため、比較は困難であった。いくつかの TEAE で発現割合に部分集団間で数値的な差がみられたが、臨床的に意味のある差ではなかった（第 5.3.5.3.2 項、Section 5.8.2）。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として、以下の要因別に、併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC での比較的よく見られる有害事象（2%以上で認められる TEAE）を評価した（第 5.3.5.3.2 項、Section 5.8.2）。

- 地域（North America、Asia (excluding Japan)、Central/South America and Mexico、Japan、及び Rest of the World）
- 全身療法の前治療（有、無）

2%以上で認められる TEAE の発現状況に部分集団間で大きな差はなかった。ほとんどの TEAE は、発現例数が少ない又は部分集団の例数が少ないため、部分集団間の比較は困難であった（第 5.3.5.3.2 項、Section 5.8.2）。

2.7.4.5.3 日本人集団及び全体集団の安全性の比較

2.7.4.5.3.1 個別試験

JAHO 試験 第 II 相部分（0-52wk）及び JAIR 試験（0-36wk）では、全体集団と日本人集団で、安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなく、日本人に特異的な安全性の懸念は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1 項）。

JAHO 試験 第 II 相部分

- 日本人 AA 患者 12 例（プラセボ群 3 例、バリシチニブ 1 mg 群 3 例、バリシチニブ 2 mg 群 3 例、バリシチニブ 4 mg 群 3 例）が無作為に割り付けられた（表 2.7.6.2.2-24）。日本人集団全例が Week 36 の投与を完了した。
- 日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性は、ほとんどの項目で全体集団と同様であった（表 2.7.6.2.2-1）。
- 日本人集団での治験薬の曝露状況は、バリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で同様であった。プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群は、試験手順に準じて、治験薬をバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg に変更したため、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群の総曝露量は、プラセボ群及びバリシチニブ 1 mg 群と比較して大きかった（表 2.7.6.2.2-17）。

JAHO 試験第 II 相部分の被験者全員の Week 36 の投与が完了又は早期終了した時点で得られた日本人集団の安全性結果は、以下のとおり。

- 日本人集団に死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.2.2-19）。
- 日本人集団で認められた TEAE の発現状況に、全体集団と比較して臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.2.2-19、表 2.7.6.2.2-34、表 2.7.6.2.2-35）。
  - 日本人集団に重症度が高度の TEAE は認められなかった。
  - 日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であり、重篤な感染症、日和見感染症、及び結核は認められなかった。
  - 悪性腫瘍、MACE、VTE、及び ATE は認められなかった。

JAIR 試験

- 日本人 AA 患者 41 例（プラセボ群 10 例、バリシチニブ 2 mg 群 11 例、バリシチニブ 4 mg 群 20 例）が無作為に割り付けられた（表 2.7.6.3-34）。日本人集団 41 例中 40 例が Week 36 の投与を完了した。
- 日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性は、ほとんどの項目で全体集団と同様であった（表 2.7.6.3-1）。
- 日本人集団の治験薬の曝露状況はバリシチニブ 2 mg 群と 4 mg 群で同様であった。バリシチニブ 4 mg 群の割付比が高かったため、総曝露量はプラセボ群及びバリシチニブ 2 mg 群と比較して大きかった（表 2.7.6.3-25）。

Week 36 投与完了時点で得られた日本人集団の安全性結果は、以下のとおり。

- 日本人集団に死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.6.3-26）。

- 治験薬投与の中止に至った有害事象は 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）で認められた。

- 日本人集団で認められた TEAE の発現状況に、全体集団と比較して臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.6.3-26、表 2.7.6.3-47、表 2.7.6.3-48）。
  - 日本人集団に重症度が高度の TEAE は認められなかった。
  - 日本人集団の感染症の発現状況は全体集団と同様であり、重篤な感染症、日和見感染症、及び結核は認められなかった。
  - 悪性腫瘍、MACE、VTE、及び ATE は認められなかった。

2.7.4.5.3.2 併合解析

併合解析（Week 36 data cut-off）の結果、全体集団と日本人集団で安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなく、日本人に特異的な安全性の懸念は認められなかった。

2.7.4.5.3.2.1 被験者の内訳及び中止

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団では、ほとんどの被験者が二重盲検投与期間を完了した。

- BARI AA PC では、いずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（4.3%）であった（表 2.7.4.5-2）。
- Ext BARI AA では、いずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 1 例（7.1%）、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例（4.3%）であった（表 2.7.4.5-3）。
- All BARI AA では、いずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者は、All BARI 2-mg AA で 2 例（8.3%）、All BARI 4-mg AA で 4 例（9.8%）であった（表 2.7.4.5-3）。

なお、全体集団（Week 36 data cut-off）での結果は、表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5 に示す。

表 2.7.4.5-2 被験者の内訳及び中止（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC）

	36 Week Placebo-Controlled BARI AA		
	PBO N=13 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)
Permanently discontinued study drug prior to Week 36	0	0	1 (4.3)
Reason for permanent discontinuation from study drug			
Adverse Event	0	0	1 (4.3)

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.
Source: [redacted]

表 2.7.4.5-3 被験者の内訳及び中止（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=41 n (%)
Ongoing on BARI	8 (57.1)	15 (65.2)	47 (88.7)	17 (70.8)	30 (73.2)
Switched treatments	5 (35.7)	7 (30.4)	1 (1.9)	5 (20.8)	7 (17.1)
Permanently discontinued from BARI	1 (7.1)	1 (4.3)	5 (9.4)	2 (8.3)	4 (9.8)
Reason for permanent discontinuation from BARI					
Adverse Event	0	1 (4.3)	2 (3.8)	0	2 (4.9)
Pregnancy	0	0	1 (1.9)	1 (4.2)	0
Other	1 (7.1)	0	2 (3.8)	1 (4.2)	2 (4.9)

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.
All BARI AA includes BARI 1-mg, 2-mg and 4-mg doses.
Source: [redacted]

2.7.4.5.3.2.2 曝露状況の要約

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人 AA 患者 53 例がバリシチニブ 1、2、又は 4 mg を 1 回以上投与された。バリシチニブを投与されていた実際の期間に基づいて評価した総曝露量を評価した結果は以下のとおり（表 2.7.4.5-4）。

- バリシチニブの総曝露量は 59.7 人年であった。
  - 1 mg の総曝露量は 1.6 人年：3 例
  - 2 mg の総曝露量は 18.8 人年：24 例
  - 4 mg の総曝露量は 39.3 人年：41 例
- データカットオフ時点で、バリシチニブを 52 週間以上投与された被験者は 35 例であった。
  - 2 mg を 52 週間以上投与された被験者：12 例
  - 4 mg を 52 週間以上投与された被験者：21 例

なお、全体集団（Week 36 data cut-off）での曝露状況は表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.5-4　曝露状況の要約（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off								
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA			
	PBO N=13	BARI 2 mg N=14	BARI 4 mg N=23	BARI 2 mg N=14	BARI 4 mg N=23	All Doses N=53	BARI 1 mg N=3	BARI 2 mg N=24	BARI 4 mg N=41
Mean days exposure (SD)	252.5 (3.02)	253.4 (2.71)	251.2 (8.56)	399.9 (105.31)	438.2 (145.69)	411.6 (185.40)	196.7 (44.47)	286.1 (186.61)	350.3 (191.61)
Weeks of Exposure, n (%)									
>0	13 (100)	14 (100)	23 (100)	14 (100)	23 (100)	53 (100)	3 (100)	24 (100)	41 (100)
≥4	13 (100)	14 (100)	23 (100)	14 (100)	23 (100)	53 (100)	3 (100)	22 (91.7)	39 (95.1)
≥8	13 (100)	14 (100)	23 (100)	14 (100)	23 (100)	52 (98.1)	3 (100)	21 (87.5)	39 (95.1)
≥12	13 (100)	14 (100)	23 (100)	14 (100)	23 (100)	50 (94.3)	3 (100)	18 (75.0)	37 (90.2)
≥16	13 (100)	14 (100)	23 (100)	14 (100)	23 (100)	50 (94.3)	3 (100)	17 (70.8)	37 (90.2)
≥24	13 (100)	14 (100)	23 (100)	14 (100)	23 (100)	48 (90.6)	3 (100)	16 (66.7)	34 (82.9)
≥36	10 (76.9)	13 (92.9)	20 (87.0)	14 (100)	22 (95.7)	43 (81.1)	0	16 (66.7)	27 (65.9)
≥52	-	-	-	11 (78.6)	16 (69.6)	35 (66.0)	0	12 (50.0)	21 (51.2)
≥76	-	-	-	1 (7.1)	3 (13.0)	8 (15.1)	0	1 (4.2)	5 (12.2)
≥104	-	-	-	1 (7.1)	3 (13.0)	7 (13.2)	0	1 (4.2)	3 (7.3)
Total patient-years	9.0	9.7	15.8	15.3	27.6	59.7	1.6	18.8	39.3

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time.

Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Source: [redacted]

2.7.4.5.3.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

各併合解析セット（Week 36 data cut-off）での日本人集団の人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね均衡していた（表 2.7.4.5-5、表 2.7.4.5-6）。

- 日本人集団では全体集団に比べて以下の違いが認められたが、その他の人口統計学的特性及び疾患特性は全体集団と同様であった。
  - 極めて重症（SALT スコア 95 以上）の割合が高い傾向
  - アトピー素因を有する割合が高い傾向
  - 汎発型 AA の割合が高い傾向

なお、併合解析セット（Week 36 data cut-off）での全体集団の主な人口統計学的特性及び疾患特性は、それぞれ表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 に示す。JAHO 試験 第 II 相部分及び JAIR 試験での日本人被験者のベースラインの人口統計学的特性の概要は、第 2.7.6 項に示す。

各併合解析セット（Week 36 data cut-off）での日本人集団の検討結果の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Section 5.9 に示す。

表 2.7.4.5-5　主な人口統計学的特性（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13	BARI 2 mg N=14	BARI 4 mg N=23	All Doses N=53	BARI 2 mg N=24	BARI 4 mg N=41
Age N-obs	13	14	23	53	24	41
Age (years), mean (SD)	38.7 (11.0)	36.9 (10.1)	43.0 (9.2)	40.5 (10.2)	38.3 (9.6)	41.5 (10.3)
<65 years, n (%)	13 (100)	14 (100)	23 (100)	53 (100)	24 (100)	41 (100)
≥65 years, n (%)	0	0	0	0	0	0
<40 years, n (%)	7 (53.8)	7 (50.0)	8 (34.8)	23 (43.4)	10 (41.7)	16 (39.0)
≥40 years, n (%)	6 (46.2)	7 (50.0)	15 (65.2)	30 (56.6)	14 (58.3)	25 (61.0)
Gender N-obs	13	14	23	53	24	41
Male	4 (30.8)	4 (28.6)	9 (39.1)	17 (32.1)	6 (25.0)	14 (34.1)
Female	9 (69.2)	10 (71.4)	14 (60.9)	36 (67.9)	18 (75.0)	27 (65.9)
Race N-obs	13	14	23	53	24	41
Asian, n (%)	13 (100)	14 (100)	23 (100)	53 (100)	24 (100)	41 (100)
Geographic Region N-obs	13	14	23	53	24	41
Asia	13 (100)	14 (100)	23 (100)	53 (100)	24 (100)	41 (100)
Weight N-obs	13	14	23	53	24	41
Weight (kg), mean (SD)	60.0 (9.4)	60.2 (13.0)	65.1 (12.0)	62.2 (11.6)	61.0 (12.6)	62.3 (11.3)
BMI N-obs	13	14	23	53	24	41
BMI (kg/m^2), mean (SD)	22.3 (2.4)	22.7 (4.2)	24.4 (4.0)	23.3 (3.8)	23.3 (4.2)	23.2 (3.6)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Source: [redacted]

表 2.7.4.5-6　ベースラインの疾患特性（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off					
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			All BARI AA[b]	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13	BARI 2 mg N=14	BARI 4 mg N=23	All Doses N=53	BARI 2 mg N=24	BARI 4 mg N=41
Duration from onset of AA N-obs	13	14	23	53	24	41
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	13.6 (11.3)	14.1 (8.6)	12.7 (14.1)	13.4 (11.8)	10.9 (8.5)	13.8 (12.6)
Duration of current AA episode N-obs	13	14	23	53	24	41
Duration of current AA episode (years), mean (SD)	4.4 (3.4)	4.8 (6.2)	3.5 (2.0)	4.2 (3.9)	3.8 (4.8)	4.6 (4.2)
<4 years, n (%)	8 (61.5)	7 (50.0)	15 (65.2)	31 (58.5)	16 (66.7)	21 (51.2)
≥4 years, n (%)	5 (38.5)	7 (50.0)	8 (34.8)	22 (41.5)	8 (33.3)	20 (48.8)
Age of onset of AA N-obs	13	14	23	53	24	41
Age of onset of AA (years), mean (SD)	25.0 (16.0)	22.8 (12.7)	30.2 (12.6)	27.0 (14.0)	27.3 (13.9)	27.6 (14.3)
<18 years, n (%)	5 (38.5)	5 (35.7)	4 (17.4)	15 (28.3)	6 (25.0)	12 (29.3)
≥18 years, n (%)	8 (61.5)	9 (64.3)	19 (82.6)	38 (71.7)	18 (75.0)	29 (70.7)
SALT score N-obs	13	14	23	53	24	41
SALT score, mean (SD)	91.4 (13.5)	90.2 (14.5)	95.0 (11.5)	92.8 (12.5)	93.5 (11.9)	94.1 (11.6)
Severe (SALT score of 50-94), n (%)	5 (38.5)	5 (35.7)	4 (17.4)	15 (28.3)	6 (25.0)	10 (24.4)
Very severe (SALT score of 95-100), n (%)	8 (61.5)	9 (64.3)	19 (82.6)	38 (71.7)	18 (75.0)	31 (75.6)
Atopic background[a] N-obs	13	14	23	53	24	41
Yes, n (%)	9 (69.2)	9 (64.3)	18 (78.3)	38 (71.7)	16 (66.7)	31 (75.6)
No, n (%)	4 (30.8)	5 (35.7)	5 (21.7)	15 (28.3)	8 (33.3)	10 (24.4)
Classified as universalis N-obs	13	14	23	53	24	41
Yes, n (%)	9 (69.2)	11 (78.6)	18 (78.3)	40 (75.5)	19 (79.2)	31 (75.6)
No, n (%)	4 (30.8)	3 (21.4)	5 (21.7)	13 (24.5)	5 (20.8)	10 (24.4)
Classified as ophiasis N-obs	13	14	23	53	24	41
Yes, n (%)	1 (7.7)	0	1 (4.3)	3 (5.7)	0	3 (7.3)
No, n (%)	12 (92.3)	14 (100)	22 (95.7)	50 (94.3)	24 (100)	38 (92.7)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

a　Atopic background is defined as 'medical history of, or on-going Atopic Dermatitis, or allergic rhinitis, or conjunctivitis, or allergic asthma.'

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Source: [redacted]

2.7.4.5.3.2.4 有害事象の解析

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での有害事象の概要を評価した。

日本人集団の被験者数は限られており、解釈に限界はあるものの、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況並びに TEAE の重症度に日本人集団と全体集団で大きな差はないと考える（表 2.7.4.5-7）。

各併合解析セット（Week 36 data cut-off）での日本人集団について、いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合、及び発現率を評価した。総じて、日本人集団で認められた TEAE の種類、発現割合、及び発現率に、全体集団と比較して臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.4.5-8）。

各併合解析セット（Week 36 data cut-off）での日本人集団の検討結果の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.9 に示す。なお、全体集団での結果は、表 2.7.4.2-5 に示した。

各併合解析セット（Week 36 data cut-off）での日本人集団の結果は、以下のとおり。

BARI AA PC では、

- 日本人集団で死亡、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与の中止に至った有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみで認められた（表 2.7.4.5-7）。
  - バリシチニブ 4 mg の 1 例：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
- 日本人集団での TEAE の発現割合は、バリシチニブ 4 mg 群で高い傾向がみられたが、重症度が高度の TEAE は認められなかった（表 2.7.4.5-7）。

Ext BARI AA では、

- 日本人集団で BARI AA PC から新たに重篤な有害事象がバリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみで認められた（表 2.7.4.5-7）。
  - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：憩室炎及び熱傷
- 日本人集団での TEAE の発現状況は BARI AA PC と同様であった。BARI AA PC から新たに重症度が高度の TEAE が、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例のみで認められた（表 2.7.4.5-7）。
  - バリシチニブ 4 mg 群の 1 例：憩室炎、植皮

All BARI AA では、

- 日本人集団の All BARI 2-mg AA 及び All BARI 4-mg AA での重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、TEAE の発現割合、及び発現率は、BARI AA PC 及び Ext BARI AA の各バリシチニブ群と比べて増加しなかった（表 2.7.4.5-7）。
  - Ext BARI AA から新たに治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例（好中球減少症、高度、All BARI 4-mg AA）のみであった。

表 2.7.4.5-7　有害事象の概要（Week 36 data cut-off、Safety、全体、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

<BARI AA PC, Ext BARI AA>

	Week 36 data cut-off									
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA						Extended BARI AA			
	日本人			全体			日本人		全体	
	PBO N=13 PYE=9.0 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=9.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=15.8 n (%) [IR]	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=15.3 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=27.6 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	14 (2.6) [3.9]	0	1 (4.3) [3.7]	9 (2.5) [2.4]	21 (3.9) [3.6]
Patients ≥ 1 TEAE[a]	9 (69.2) [229.2]	9 (64.3) [194.1]	18 (78.3) [255.0]	211 (56.9) [153.1]	221 (60.5) [160.9]	341 (63.1) [172.1]	10 (71.4) [166.0]	20 (87.0) [241.3]	239 (65.5) [132.9]	374 (69.3) [139.1]
Mild	8 (61.5) [177.4]	8 (57.1) [161.9]	13 (56.5) [128.3]	122 (32.9) [66.2]	136 (37.3) [76.2]	200 (37.0) [75.1]	9 (64.3) [117.1]	15 (65.2) [100.0]	134 (36.7) [50.0]	203 (37.6) [47.2]
Moderate	1 (7.7) [11.3]	1 (7.1) [10.6]	5 (21.7) [37.6]	78 (21.0) [36.8]	79 (21.6) [37.7]	120 (22.2) [37.7]	1 (7.1) [7.1]	4 (17.4) [16.7]	97 (26.6) [31.8]	141 (26.1) [28.6]
Severe	0	0	0	11 (3.0) [4.6]	6 (1.6) [2.5]	21 (3.9) [5.8]	0	1 (4.3) [3.7]	8 (2.2) [2.2]	30 (5.6) [5.1]
Permanent DC from study drug due to AE	0	0	1 (4.3) [6.4]	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	12 (2.2) [3.3]	0	1 (4.3) [3.6]	9 (2.5) [2.4]	16 (3.0) [2.7]
DC from study due to AE	0	0	1 (4.3) [6.4]	6 (1.6) [2.5]	8 (2.2) [3.3]	8 (1.5) [2.2]	0	1 (4.3) [3.6]	8 (2.2) [2.2]	10 (1.9) [1.7]

<All BARI AA>

	Week 36 data cut-off					
	日本人			全体		
	All BARI AA	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**	**All BARI AA**	**All BARI 2-mg AA**	**All BARI 4-mg AA**
	All Doses N=53 PYE=59.7 n (%) [IR]	**BARI 2 mg N=24 PYE=18.8 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=41 PYE=39.3 n (%) [IR]**	**All Doses N=1243 PYE=1229.4 n (%) [IR]**	**BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]**	**BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]**
Deaths	0	0	0	0	0	0
SAE	1 (1.9) [1.7]	0	1 (2.4) [2.6]	39 (3.1) [3.1]	14 (2.5) [3.0]	25 (2.8) [3.2]
Patients ≥ 1 TEAE[a]	38 (71.7) [178.2]	11 (45.8) [132.9]	28 (68.3) [179.1]	763 (61.4) [126.7]	303 (55.0) [123.7]	491 (55.2) [124.5]
Mild	30 (56.6) [93.9]	10 (41.7) [100.6]	22 (53.7) [98.0]	434 (34.9) [47.8]	179 (32.5) [52.4]	278 (31.3) [47.6]
Moderate	6 (11.3) [11.5]	1 (4.2) [5.7]	4 (9.8) [11.1]	283 (22.8) [27.2]	116 (21.1) [29.6]	175 (19.7) [26.4]
Severe	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.1]	46 (3.7) [3.7]	8 (1.5) [1.7]	38 (4.3) [4.9]
Permanent DC from study drug due to AE	2 (3.8) [3.3]	0	2 (4.9) [5.0]	28 (2.3) [2.2]	9 (1.6) [1.9]	19 (2.1) [2.4]
DC from study due to AE	2 (3.8) [3.3]	0	2 (4.9) [5.0]	21 (1.7) [1.7]	8 (1.5) [1.7]	13 (1.5) [1.7]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; n=number of patients in the specified category, N=number of patients in the analysis population, n = number of patients in the specified category; PC = placebo control; PYE = patient year exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

MedDRA version 23.1

Source: [redacted]

表 2.7.4.5-8　いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合、及び曝露量で調整した発現率

（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
Preferred Term	PBO N=13 PYE=9.0 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=9.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=15.8 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=15.3 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=27.6 n (%) [IR]	All Doses N=53 PYE=59.7 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=18.8 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=41 PYE=39.3 n (%) [IR]
上咽頭炎	2 (15.4) [24.9]	1 (7.1) [10.8]	2 (8.7) [13.6]	3 (21.4) [20.7]	4 (17.4) [16.6]	10 (18.9) [20.0]	3 (12.5) [16.6]	6 (14.6) [17.9]
背部痛	0	1 (7.1) [10.7]	1 (4.3) [6.3]	2 (14.3) [13.7]	1 (4.3) [3.7]	4 (7.5) [6.9]	2 (8.3) [11.0]	2 (4.9) [5.1]
接触皮膚炎	1 (7.7) [11.1]	1 (7.1) [10.4]	0	1 (7.1) [6.6]	1 (4.3) [3.6]	4 (7.5) [6.9]	1 (4.2) [5.3]	3 (7.3) [7.7]
単純ヘルペス	0	1 (7.1) [10.8]	0	1 (7.1) [6.6]	1 (4.3) [3.7]	4 (7.5) [7.1]	1 (4.2) [5.3]	2 (4.9) [5.4]
インフルエンザ	0	2 (14.3) [23.6]	0	2 (14.3) [14.6]	1 (4.3) [3.7]	4 (7.5) [7.3]	3 (12.5) [18.5]	1 (2.4) [2.6]
ざ瘡	0	1 (7.1) [11.0]	1 (4.3) [6.5]	1 (7.1) [6.7]	1 (4.3) [3.7]	3 (5.7) [5.2]	1 (4.2) [5.4]	2 (4.9) [5.3]
頭痛	1 (7.7) [11.7]	0	2 (8.7) [13.3]	0	2 (8.7) [7.6]	3 (5.7) [5.2]	0	3 (7.3) [7.9]
悪心	0	0	2 (8.7) [13.3]	0	2 (8.7) [7.8]	3 (5.7) [5.4]	0	2 (4.9) [5.3]
口腔ヘルペス	0	0	1 (4.3) [6.5]	0	1 (4.3) [3.7]	3 (5.7) [5.2]	0	3 (7.3) [8.0]
トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (8.7) [12.8]	0	3 (13.0) [11.1]	3 (5.7) [5.1]	0	3 (7.3) [7.7]
蕁麻疹	0	0	0	2 (14.3) [13.2]	0	3 (5.7) [5.2]	2 (8.3) [10.7]	1 (2.4) [2.6]
上部腹痛	0	0	1 (4.3) [6.4]	0	1 (4.3) [3.7]	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.1]
結膜炎	0	0	1 (4.3) [6.5]	0	1 (4.3) [3.7]	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.1]

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
Preferred Term	PBO N=13 PYE=9.0 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=9.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=15.8 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=15.3 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=27.6 n (%) [IR]	All Doses N=53 PYE=59.7 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=18.8 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=41 PYE=39.3 n (%) [IR]
アレルギー性結膜炎	0	1 (7.1) [10.9]	0	1 (7.1) [6.8]	1 (4.3) [3.6]	2 (3.8) [3.4]	1 (4.2) [5.5]	1 (2.4) [2.5]
脂質異常症	0	0	2 (8.7) [13.5]	0	2 (8.7) [7.5]	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.2]
湿疹	1 (7.7) [11.8]	1 (7.1) [10.6]	0	1 (7.1) [7.1]	0	2 (3.8) [3.5]	1 (4.2) [5.7]	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.3) [6.4]	0	2 (8.7) [7.6]	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.2]
高コレステロール血症	1 (7.7) [11.4]	2 (14.3) [20.6]	0	2 (14.3) [14.3]	0	2 (3.8) [3.4]	2 (8.3) [11.4]	0
角膜炎	0	1 (7.1) [11.0]	0	1 (7.1) [6.8]	1 (4.3) [3.6]	2 (3.8) [3.4]	1 (4.2) [5.5]	1 (2.4) [2.5]
咽頭炎	0	0	1 (4.3) [6.5]	0	2 (8.7) [7.8]	2 (3.8) [3.5]	0	2 (4.9) [5.3]
そう痒症	0	1 (7.1) [11.0]	1 (4.3) [6.4]	1 (7.1) [6.8]	1 (4.3) [3.6]	2 (3.8) [3.4]	1 (4.2) [5.5]	1 (2.4) [2.5]
抜歯	0	0	0	1 (7.1) [6.5]	1 (4.3) [3.6]	2 (3.8) [3.4]	1 (4.2) [5.3]	1 (2.4) [2.5]
上気道感染	0	0	2 (8.7) [13.2]	0	2 (8.7) [7.6]	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.2]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE=Patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Preferred term in decreasing frequency in the All BARI AA group.

MedDRA-J version 23.1

Source: [redacted]

2.7.4.5.3.2.5 事前に規定した注目すべき有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA での日本人集団及び全体集団の事前に規定した注目すべき有害事象を評価した。

以下の事前に規定した注目すべき有害事象は、併合解析セット（Week 36 data cut-off）の全体集団で認められなかった（第 2.7.4.2.1.9 項）。

- 感染症のうち、日和見感染、結核、B 型肝炎ウイルスの再活性化
- 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）
- 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）
- 消化管穿孔

また、以下の事前に規定した注目すべき有害事象は、併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団で認められなかった（表 2.7.4.5-9）。

- 主要心血管イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント
- 筋肉症状に関連する有害事象
- 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及び NMSC 以外の悪性腫瘍
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象
- 光線過敏性

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団で認められた事前に規定した注目すべき有害事象の結果は以下のとおり。各併合解析セット（Week 36 data cut-off）での日本人集団の検討結果の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Section 5.9 に示す。

潜在的な日和見感染を含む感染症

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団での感染症の発現状況は、全体集団と同様であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-9）。

- BARI AA PC では、日本人集団の感染症全体の発現割合に投与群間で差は認められず、重症度が高度の感染症は認められなかった。重篤な感染症、治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。
- Ext BARI AA では、日本人集団の感染症全体の発現率はバリシチニブ 4 mg 群で高い傾向がみられたが、各感染症の発現状況にバリシチニブ 2 mg 群と比べて大きな差はなかった。BARI AA PC から新たに重篤な感染症が、バリシチニブ 4 mg 群の 1 例（憩室炎）のみで認められた。
- All BARI AA では、日本人集団の感染症全体、重篤な感染症の発現率は、All BARI 4-mg AA で高い傾向がみられたが、各感染症の発現状況に All BARI 2-mg AA と比べて大きな差はなかった。また、BARI AA PC 及び Ext BARI AA での発現率と比べて増加しなかった。

高脂血症に関連する有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団での高脂血症に関連する有害事象の発現状況は、全体集団と同様であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-9）。

- BARI AA PC では、高脂血症に関連する有害事象の発現割合に、バリシチニブ 2 mg 群、バリシチニブ 4 mg 群、及びプラセボ群で大きな差は認められなかった。
- Ext BARI AA では、BARI AA PC から新たに発現した高脂血症に関連する有害事象はなかった。
- All BARI AA では、高脂血症に関連する有害事象の発現率に、All BARI 2 mg AA と All BARI 4 mg AA で差は認められず、それぞれ BARI AA PC 及び Ext BARI AA での発現率と比較して低値であった。

肝障害に関連する有害事象

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団での肝障害に関連する有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群でのみ認められた（表 2.7.4.5-9）。日本人集団での肝障害に関連する有害事象の発現状況は、全体集団と同様であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

- BARI AA PC では、肝障害に関連する有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群で認められた。ほとんどの TEAE は、肝機能検査の異常であった。
  - トランスアミナーゼ上昇：2 例（軽度）
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：1 例（軽度）
  - 高ビリルビン血症：1 例（中等度）
  - 肝機能異常：1 例（軽度）
- Ext BARI AA では、BARI AA PC から新たに肝障害に関連する有害事象を報告した被験者はいなかったが、トランスアミナーゼ上昇（軽度）が 1 件新たに報告された。
- All BARI AA では、Ext BARI AA から新たに肝障害に関連する有害事象は認められなかった。All BARI 4 mg AA での肝障害に関連する有害事象の発現率は、BARI AA PC でのバリシチニブ 4 mg 群の発現率と比べて低かった。

アレルギー反応／過敏症

併合解析セット（Week 36 data cut-off）の日本人集団でのアレルギー反応／過敏症（狭域検索）の発現状況は、全体集団と同様であり、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-9）。

- BARI AA PC では、日本人集団でのアレルギー反応／過敏症（狭域検索）の発現割合は、全体集団と比較して高い傾向がみられたが、いずれも過敏症の SMQ（狭域検索）の事象であり、2 例以上で認められた事象はなかった。アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）により特定されたアナフィラキシーの有害事象及び血管浮腫（狭域検索）の事象は認められなかった。
  - バリシチニブ 2 mg 群（3 例）：アレルギー性鼻炎（軽度）及び接触皮膚炎（軽度）1 例、湿疹（中等度）1 例、アレルギー性結膜炎（軽度）1 例
  - バリシチニブ 4 mg 群（1 例）：アレルギー性咳嗽（中等度）1 例
  - プラセボ群（2 例）：接触皮膚炎 1 例（軽度）、湿疹 1 例（軽度）
- Ext BARI AA では、BARI AA PC から新たに過敏症の SMQ（狭域検索）の事象及び血管浮腫（狭域検索）の事象の発現がバリシチニブ 2 mg 群で 2 例、バリシチニブ 4 mg 群で 2 例

（うち、1 例は BARI AA PC でアレルギー性咳嗽を発現）に認められたが、アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）により特定されたアナフィラキシーの有害事象は認められなかった。

- バリシチニブ 2 mg 群（2 例）：蕁麻疹（軽度）2 例
- バリシチニブ 4 mg 群（2 例）：アレルギー性結膜炎（軽度）1 例、接触皮膚炎（軽度）1 例

- All BARI AA では、Ext BARI AA から新たに過敏症の SMQ（狭域検索）及び血管浮腫（狭域検索）の事象が All BARI 4-mg AA で 3 例に認められた。アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）により特定されたアナフィラキシーの事象はなかった。
  - All BARI 4-mg AA（3 例）：接触皮膚炎（軽度）2 例、蕁麻疹（軽度）及び口囲皮膚炎（軽度）1 例

表 2.7.4.5-9　注目すべき有害事象の概要（Week 36 data cut-off、Safety、全体、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

<BARI AA PC, Ext BARI AA>

	Week 36 data cut-off									
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA						Extended BARI AA			
	日本人			全体			日本人		全体	
	PBO N=13 PYE=9.0 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=9.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=15.8 n (%) [IR]	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=15.3 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=27.6 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]
Any TE infection	5 (38.5) [77.2]	5 (35.7) [71.7]	8 (34.8) [68.7]	108 (29.1) [55.5]	118 (32.3) [62.9]	165 (30.6) [57.3]	6 (42.9) [53.7]	12 (52.2) [76.3]	140 (38.4) [53.3]	209 (38.7) [48.7]
Serious infections	0	0	0	0	2 (0.5) [0.8]	1 (0.2) [0.3]	0	1 (4.3) [3.6]	2 (0.5) [0.5]	3 (0.6) [0.5]
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	0	0	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	1 (0.2) [0.2]
Infections led to study treatment interruption	0	0	1 (4.3) [6.4]	10 (2.7) [4.1]	12 (3.3) [5.0]	11 (2.0) [3.0]	0	3 (13.0) [11.5]	14 (3.8) [3.9]	20 (3.7) [3.4]
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	0	0	1 (4.3) [6.4]	2 (0.5) [0.8]	5 (1.4) [2.1]	5 (0.9) [1.4]	0	2 (8.7) [7.6]	6 (1.6) [1.6]	9 (1.7) [1.5]
Herpes simplex	1 (7.7) [11.3]	1 (7.1) [10.8]	1 (4.3) [6.5]	12 (3.2) [5.0]	9 (2.5) [3.8]	7 (1.3) [1.9]	1 (7.1) [6.6]	2 (8.7) [7.7]	10 (2.7) [2.8]	15 (2.8) [2.5]
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	0	0	1 (4.3) [6.4]	4 (1.1) [1.6]	4 (1.1) [1.7]	2 (0.4) [0.5]	0	1 (4.3) [3.6]	7 (1.9) [1.9]	6 (1.1) [1.0]
Hyperlipidemia	1 (7.7) [11.4]	2 (14.3) [21.1]	3 (13.0) [21.0]	12 (3.2) [5.0]	13 (3.6) [5.5]	36 (6.7) [10.2]	2 (14.3) [14.6]	3 (13.0) [11.6]	15 (4.1) [4.2]	45 (8.3) [8.0]
Positively adjudicated MACE	0	0	0	0	1 (0.3) [0.4]	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle symptoms	0	0	0	3 (0.8) [1.2]	3 (0.8) [1.2]	5 (0.9) [1.4]	0	0	7 (1.9) [1.9]	9 (1.7) [1.5]
Malignancies other than NMSC	0	0	0	1 (0.3) [0.4]	0	1 (0.2) [0.3]	0	0	0	2 (0.4) [0.3]

	Week 36 data cut-off									
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA						Extended BARI AA			
	日本人			全体			日本人		全体	
	PBO N=13 PYE=9.0 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=9.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=15.8 n (%) [IR]	PBO N=371 PYE=243.2 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=240.6 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=363.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=14 PYE=15.3 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=27.6 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=355.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=582.4 n (%) [IR]
NMSC	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3) [0.3]	0
Hepatic disorders based on SMQ	0	0	5 (21.7) [34.19]	10 (2.7) [4.1]	7 (1.9) [2.9]	23 (4.3) [6.4]	0	5 (21.7) [19.8]	10 (2.7) [2.7]	27 (5.0) [4.6]
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression and suicide/ self-injury	0	0	0	7 (1.9) [2.9]	5 (1.4) [2.1]	4 (0.7) [1.1]	0	0	7 (1.9) [1.9]	5 (0.9) [0.8]
Narrow search and anaphylactic reaction	2 (15.4) [23.7]	3 (21.4) [35.7]	1 (4.3) [6.5]	24 (6.5) [10.2]	17 (4.7) [7.2]	30 (5.6) [8.4]	5 (35.7) [43.1]	2 (8.7) [7.8]	25 (6.8) [7.0]	41 (7.6) [7.2]
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reactions	0	0	0	2 (0.5) [0.8]	0	1 (0.2) [0.3]	0	0	0	1 (0.2) [0.2]

<All BARI AA>

	Week 36 data cut-off					
	日本人			全体		
	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	All Doses N=53 PYE=59.7 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=18.8 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=41 PYE=39.3 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Any TE infection	23 (43.4) [63.5]	7 (29.2) [51.3]	16 (39.0) [65.2]	424 (34.1) [47.2]	166 (30.1) [48.5]	262 (29.5) [44.7]
Serious infections	1 (1.9) [1.7]	0	1 (2.4) [2.5]	7 (0.6) [0.6]	2 (0.4) [0.4]	5 (0.6) [0.6]
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	0	2 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Infections led to study treatment interruption	4 (7.5) [7.0]	1 (4.2) [5.5]	3 (7.3) [7.9]	40 (3.2) [3.2]	16 (2.9) [3.5]	24 (2.7) [3.1]
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.2]	19 (1.5) [1.5]	7 (1.3) [1.5]	12 (1.4) [1.5]
Herpes simplex	5 (9.4) [9.1]	1 (4.2) [5.3]	4 (9.8) [11.0]	30 (2.4) [2.4]	10 (1.8) [2.2]	20 (2.3) [2.6]
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	2 (3.8) [3.4]	0	2 (4.9) [5.2]	16 (1.3) [1.3]	7 (1.3) [1.5]	9 (1.0) [1.1]
Hyperlipidemia	5 (9.4) [9.0]	2 (8.3) [11.5]	3 (7.3) [7.9]	68 (5.5) [5.6]	19 (3.4) [4.2]	49 (5.5) [6.5]
Positively adjudicated MACE	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0
Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0
Muscle symptoms	0	0	0	17 (1.4) [1.4]	8 (1.5) [1.7]	9 (1.0) [1.1]
Malignancies other than NMSC	0	0	0	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]
NMSC	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0

	Week 36 data cut-off					
	日本人			全体		
	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	All Doses N=53 PYE=59.7 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=18.8 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=41 PYE=39.3 n (%) [IR]	All Doses N=1243 PYE=1229.5 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=551 PYE=447.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=889 PYE=767.3 n (%) [IR]
Hepatic disorders based on SMQ	5 (9.4) [8.7]	0	5 (12.2) [13.4]	43 (3.5) [3.5]	12 (2.2) [2.6]	31 (3.5) [4.0]
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0
Depression and suicide/ self-injury	0	0	0	15 (1.2) [1.2]	8 (1.5) [1.7]	6 (0.7) [0.8]
Narrow search and anaphylactic reaction	9 (17.0) [18.3]	5 (20.8) [32.9]	5 (12.2) [14.1]	84 (6.8) [7.0]	32 (5.8) [7.1]	52 (5.8) [6.9]
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reactions	0	0	0	2 (0.2) [0.2]	0	2 (0.2) [0.3]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

MedDRA version 23.1.

Source: [redacted]

併合解析セット（Week 36 data cut-off）で、注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値を評価した結果、日本人集団で臨床検査値の異常値を示した被験者の割合は、おおむね全体集団と比べて低く、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

なお、併合解析セット（Week 36 data cut-off）の全体集団の結果は、表 2.7.4.2-19、表 2.7.4.2-20、表 2.7.4.2-23、表 2.7.4.2-26、表 2.7.4.2-27 に示した。

血液学的変化

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での血液学的検査値の変化状況から、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-10）。

- **好中球数減少**：BARI AA PC 及び Ext BARI AA でグレードが 3 以上に悪化した被験者は認められず、All BARI 4-mg AA で 1 例（グレード 4）のみ認められた。
- **リンパ球数減少**：BARI AA PC でグレードが 3 以上に悪化した被験者は、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例（グレード 3） のみ認められた。Ext BARI AA 及び All BARI AA で新たにグレードが 3 以上に悪化した被験者は認められなかった。
- **ヘモグロビン減少（貧血）**：BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA でグレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった。
- **血小板数増加**：BARI AA PC で血小板数が 400x10^9/L 超に増加した被験者の割合は全体集団と比較して高かったが、BARI AA PC と比べて Ext BARI AA 及び All BARI AA での発現割合が大きく増加することはなかった。また、血小板数が 600x10^9/L 超に増加した被験者はいなかった。

脂質レベルへの影響

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での生化学検査値の変化状況から、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-11）。

- **総コレステロール、LDL、HDL**：BARI AA PC で総コレステロール、LDL、及び HDL で NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合は、バリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と比較して高い傾向にあった。また、総コレステロール及び LDL はバリシチニブ 4 mg 群が 2 mg 群と比較して高い傾向にあった。この傾向は、Ext BARI AA 及び All BARI AA でも認められたが、NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合が大きく増加することはなかった。
- **トリグリセリド**：トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の割合に、バリシチニブ 2 mg 群、4 mg 群とプラセボ群で差は認められなかった。この傾向は、Ext BARI AA 及び All BARI AA でも認められた。

CPK 増加

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC、Ext BARI AA、及び All BARI AA で CPK がグレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった（表 2.7.4.5-12）。

肝機能異常

併合解析セット（Week 36 data cut-off）での肝機能検査値の増加の状況から、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（表 2.7.4.5-13）。

- **ALT、AST の増加**：ALT が ULN の 3 倍以上となった被験者はバリシチニブ 4 mg 群で 1 例のみであった。ALT が ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。AST が ULN の 3 倍以上となった被験者はいなかった。
- **総ビリルビン、ALP の増加：**ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者はバリシチニブ 4 mg 群で 1 例であった。ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者はいなかった。

腎機能への影響

併合解析セット（Week 36 data cut-off）でクレアチニンのグレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった（表 2.7.4.5-14）。

表 2.7.4.5-10　試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合
（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=41 n (%)
Neutrophils								
Any CTCAE grade increase	2 (15.4)	0	3 (13.0)	0	3 (13.0)	7(13.2)	0	6 (14.6)
CTCAE Grade 3+ ($<1.0x10^9$/L)	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (2.4)
Lymphocytes								
Any CTCAE grade increase	1 (7.7)	3 (21.4)	2 (8.7)	3 (21.4)	2 (8.7)	8 (15.1)	4 (18.2)	3 (7.3)
CTCAE Grade 3+ ($<0.5x10^9$/L)	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.4)
Hemoglobin								
Any CTCAE grade increase	0	2 (14.3)	1 (4.3)	2 (14.3)	3 (13.0)	9 (17.0)	4 (18.2)	5 (12.2)
CTCAE Grade 3+ (<8.0 g/dL)	0	0	0	0	0	0	0	0
Platelets								
Any CTCAE grade increase	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE Grade 3+ ($<50x10^9$/L)	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytosis ($>400x10^9$/L)	1 (7.7)	3 (23.1)	6 (26.1)	3 (23.1)	7 (30.4)	13 (25.5)	5 (26.3)	8 (20.5)
Thrombocytosis ($>600x10^9$/L)	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

CTCAE version 5.0 is used.

Source: [redacted]

表 2.7.4.5-11　試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合

（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36-Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=41 n (%)
Total Cholesterol NCEP Criteria High (≥ 6.21 mmol/L)	1 (8.3)	2 (14.3)	6 (27.3)	2 (14.3)	9 (40.9)	14 (29.2)	2 (10.0)	12 (33.3)
LDL NCEP Criteria Borderline High+ (≥ 3.36 mmol/L)	2 (22.2)	4 (28.6)	12 (60.0)	5 (35.7)	13 (65.0)	21 (48.8)	5 (26.3)	15 (51.7)
LDL NCEP Criteria High+ (≥ 4.14 mmol/L)	0	1 (7.1)	4 (18.2)	1 (7.1)	6 (26.1)	8 (16.0)	1 (5.0)	6 (15.8)
HDL NCEP Criteria High (≥ 1.55 mmol/L)	0	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (55.6)	14 (58.3)	5 (45.5)	8 (57.1)
Triglycerides NCEP Criteria High+ (≥2.26 mmol/L)	2 (16.7)	2 (15.4)	2 (10.5)	2 (15.4)	2 (10.5)	4 (9.3)	2 (10.5)	2 (6.5)
Triglycerides NCEP Criteria Very High+(≥5.65 mmol/L)	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; NCEP = National Cholesterol Education Program.

Percentages are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Source: [redacted]

表 2.7.4.5-12　試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合
（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=41 n (%)
Any CTCAE increase	1 (7.7)	1 (7.1)	7 (30.4)	3 (21.4)	8 (34.8)	16 (30.2)	4 (18.2)	12 (29.3)
CTCAE Grade 3+ (>5x ULN)	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.
Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).
CTCAE version 5.0 is used.
Source: [redacted]

表 2.7.4.5-13　試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合
（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=41 n (%)
ALT ≥3x ULN	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.4)
ALT ≥5x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT ≥10x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
AST ≥3x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
AST ≥5x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
AST ≥10x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubin ≥2x ULN	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.4)
ALP ≥1.5x ULN	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients who have at least one measure falling into both the baseline and post-baseline categories; ULN = upper limit of normal.
Percentages are n divided by N-obs. The 'All' category includes all patients with at least one post-baseline measurement including those patients who have missing baseline.
Source: [redacted]

表 2.7.4.5-14　試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合
（Week 36 data cut-off、Safety、日本人）（BARI AA PC、Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 36 data cut-off							
	36 Week Placebo-Controlled BARI AA			Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	PBO N=13 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=41 n (%)
Any CTCAE increase	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.4)
CTCAE Grade 2+	0	0	0	0	0	0	0	0
CTCAE Grade 3+	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.

Percentages in the shift table summaries are based on the number of patients with observed data (N-obs). Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

CTCAE version 5.0 is used.

Source: [redacted]

2.7.4.5.3.3 長期投与時の安全性

2.7.4.5.3.3.1 個別試験

本項では、JAIR 試験でバリシチニブ 2 mg 群及び 4 mg 群に割り付けられた被験者が少なくとも Week 52 の投与を完了又は早期中止した時点で利用可能な安全性データ（Week 52 data cut-off）を用いて、長期投与時の日本人集団の安全性を評価した。

バリシチニブの長期投与で日本人に特異的な安全性の懸念は認められなかった。日本人集団の安全性結果（Week 52 data cut-off）は、第 2.7.6.3 項に示す。

- 被験者の内訳（表 2.7.6.3-51）
- 治験薬の曝露状況（表 2.7.6.3-25）
- 有害事象の概要（表 2.7.6.3-26）
- TEAE の発現状況（表 2.7.6.3-26、表 2.7.6.3-59、表 2.7.6.3-60）

2.7.4.5.3.3.2 併合解析

併合解析（Week 52 data cut-off）の結果、全体集団と日本人集団で安全性プロファイルに臨床的に意味のある差はなく、日本人に特異的な安全性の懸念は認められなかった。

被験者の内訳及び中止

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA の日本人集団で、いずれかの理由でバリシチニブの投与を中止した被験者は、バリシチニブ 2 mg 群で 3 例（21.4%）、バリシチニブ 4 mg 群で 5 例（21.7%）であった（追加表 2.7.4.5-1）。治験薬投与中止の理由で最も多い「その他」の内訳は、主に試験手順（Week 76 でのノンレスポンダーの治験中止［第 2.7.6.2.1 項及び第 2.7.6.3.1 項］）による中止であった。

なお、全体集団（Week 52 data cut-off）での結果は、追加表 2.7.4.1-1 に示す。

追加表 2.7.4.5-1 被験者の内訳及び中止（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=43 n (%)
Ongoing on BARI	6 (42.9)	11 (47.8)	39 (73.6)	15 (62.5)	24 (55.8)
Switched treatments	5 (35.7)	7 (30.4)	1 (1.9)	5 (20.8)	7 (16.3)
Permanently discontinued from BARI	3 (21.4)	5 (21.7)	13 (24.5)	4 (16.7)	12 (27.9)
Reason for permanent discontinuation from BARI					
Adverse Event	0	2 (8.7)	3 (5.7)	0	3 (7.0)
Pregnancy	0	0	1 (1.9)	1 (4.2)	0
Other	3 (21.4)	3 (13.0)	9 (17.0)	3 (12.5)	9 (20.9)

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category.
All BARI AA includes BARI 1-mg, 2-mg and 4-mg doses.
Source: [redacted]

曝露状況の要約

併合解析セット（Week 52 data cut-off）の日本人 AA 患者 53 例がバリシチニブ 1、2、又は 4 mg を 1 回以上投与された。バリシチニブを投与されていた実際の期間に基づいて評価した総曝露量を評価した結果は以下のとおり（追加表 2.7.4.5-2）。

- バリシチニブの総曝露量は 84.0 人年であった。
  - 1 mg の総曝露量は 1.6 人年：3 例
  - 2 mg の総曝露量は 27.3 人年：24 例
  - 4 mg の総曝露量は 55.1 人年：41 例
- Week 52 data cut-off 時点で、バリシチニブを 52 週間以上投与された被験者は 45 例であった。
  - 2 mg を 52 週間以上投与された被験者：16 例
  - 4 mg を 52 週間以上投与された被験者：27 例

なお、全体集団（Week 52 data cut-off）での曝露状況は追加表 2.7.4.1-2 に示した。

追加表 2.7.4.5-2 曝露状況の要約（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）
（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off					
	Extended BARI AA		All BARI AA			
	BARI 2 mg N=14	BARI 4 mg N=23	All Doses N=53	BARI 1 mg N=3	BARI 2 mg N=24	BARI 4 mg N=43
Mean days exposure (SD)	495.6 (179.50)	549.0 (220.41)	578.7 (222.66)	196.7 (44.47)	415.0 (203.15)	468.0 (235.39)
Weeks of Exposure, n (%)						
>0	14 (100)	23 (100)	53 (100)	3 (100)	24 (100)	43 (100)
≥4	14 (100)	23 (100)	53 (100)	3 (100)	24 (100)	43 (100)
≥8	14 (100)	23 (100)	52 (98.1)	3 (100)	23 (95.8)	43 (100)
≥12	14 (100)	23 (100)	51 (96.2)	3 (100)	23 (95.8)	42 (97.7)
≥16	14 (100)	23 (100)	51 (96.2)	3 (100)	23 (95.8)	42 (97.7)
≥24	14 (100)	23 (100)	51 (96.2)	3 (100)	23 (95.8)	42 (97.7)
≥36	14 (100)	22 (95.7)	50 (94.3)	0	21 (87.5)	35 (81.4)
≥52	14 (100)	19 (82.6)	45 (84.9)	0	16 (66.7)	27 (62.8)
≥76	6 (42.9)	13 (56.5)	37 (69.8)	0	7 (29.2)	18 (41.9)
≥104	1 (7.1)	3 (13.0)	7 (13.2)	0	1 (4.2)	5 (11.6)
Total patient-years	19.0	34.6	84.0	1.6	27.3	55.1

Abbreviations: N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.

Time spent within any temporary study drug interruption is included within exposure time. Time after permanent study drug discontinuation is not included within exposure time. Total patient-years is calculated as sum of duration of exposure in days for all patients in dosing regimen / 365.25.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

併合解析セット（Week 52 data cut-off）All BARI AA での日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を要約する（追加表 2.7.4.5-3 及び追加表 2.7.4.5-4）。

なお、併合解析セット（Week 52 data cut-off）での全体集団の主な人口統計学的特性及び疾患特性は、それぞれ追加表 2.7.4.1-3 及び追加表 2.7.4.1-4 に示す。

追加表 2.7.4.5-3 主な人口統計学的特性（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（All BARI AA）

	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	All Doses N=53	BARI 2 mg N=24	BARI 4 mg N=43
Age N-obs	53	24	43
Age (years), mean (SD)	40.5 (10.17)	38.3 (9.58)	41.2 (10.35)
<65 years, n (%)	53 (100)	24 (100)	43 (100)
≥65 years, n (%)	0	0	0
<40 years, n (%)	23 (43.4)	10 (41.7)	17 (39.5)
≥40 years, n (%)	30 (56.6)	14 (58.3)	26 (60.5)
Gender N-obs	53	24	43
Male	17 (32.1)	6 (25.0)	16 (37.2)
Female	36 (67.9)	18 (75.0)	27 (62.8)
Race N-obs	53	24	43
Asian, n (%)	53 (100)	24 (100)	43 (100)
Geographic Region N-obs	53	24	43
Asia	53 (100)	24 (100)	43 (100)
Weight N-obs	53	24	43
Weight (kg), mean (SD)	62.15 (11.587)	60.98 (12.587)	62.77 (12.367)
BMI N-obs	53	24	43
BMI (kg/m^2), mean (SD)	23.30 (3.754)	23.29 (4.190)	23.32 (3.945)

Abbreviations: BMI = body mass index; N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.5-4 ベースラインの疾患特性（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）
（All BARI AA）

	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	All Doses N=53	BARI 2 mg N=24	BARI 4 mg N=43
Duration from onset of AA N-obs	53	24	41
Duration from onset of AA (years), mean (SD)	13.43 (11.758)	10.90 (8.515)	13.61 (12.506)
Duration of current AA episode N-obs	53	24	43
Duration of current AA episode (years), mean (SD)	4.19 (3.912)	3.83 (4.839)	4.48 (4.181)
<4 years, n (%)	31 (58.5)	16 (66.7)	23 (53.5)
≥4 years, n (%)	22 (41.5)	8 (33.3)	20 (46.5)
Age of onset of AA N-obs	53	24	43
Age of onset of AA (years), mean (SD)	27.0 (14.00)	27.3 (13.91)	27.5 (14.53)
<18 years, n (%)	15 (28.3)	6 (25.0)	13 (30.2)
≥18 years, n (%)	38 (71.7)	18 (75.0)	30 (69.8)
SALT score N-obs	53	24	43
SALT score, mean (SD)	92.8 (12.51)	93.5 (11.90)	93.4 (12.21)
Severe (SALT score of 50-94), n (%)	15 (28.3)	6 (25.0)	11 (25.6)
Very severe (SALT score of 95-100), n (%)	38 (71.7)	18 (75.0)	32 (74.4)
Atopic background[a] N-obs	53	24	43
Yes, n (%)	38 (71.7)	16 (66.7)	32 (74.4)
No, n (%)	15 (28.3)	8 (33.3)	11 (25.6)
Classified as universalis N-obs	53	24	43
Yes, n (%)	40 (75.5)	19 (79.2)	33 (76.7)
No, n (%)	13 (24.5)	5 (20.8)	10 (23.3)
Classified as ophiasis N-obs	53	24	43
Yes, n (%)	3 (5.7)	0	3 (7.0)
No, n (%)	50 (94.3)	24 (100)	40 (93.0)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis set; n = number of patients in the specified category; N-obs = number of patients in the analysis; SD = standard deviation.

a Atopic background is defined as 'medical history of, or on-going Atopic Dermatitis, or allergic rhinitis, or conjunctivitis, or allergic asthma.'

Percentages are calculated by n/N-obs*100%.

Baseline is defined as the last non-missing assessment recorded on or prior to the date of first study drug administration.

If a patient is randomized but does not receive study drug, then the date of randomization is used instead of the first dose date.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

Source: [redacted]

有害事象の解析

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での有害事象の概要を評価した。

日本人集団の被験者数は限られており、解釈に限界はあるものの、重篤な有害事象及び治験薬投与の中止に至った有害事象の発現状況並びに TEAE の重症度に日本人集団と全体集団で大きな差はないと考える（追加表 2.7.4.5-5）。

日本人集団で認められた長期投与時（Week 52 data cut-off）の TEAE の種類、発現割合、及び発現率に、全体集団と比較して臨床的に意味のある差はなかった（追加表 2.7.4.5-6）。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での日本人集団の結果は以下のとおり。

日本人集団に死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA の 1 例（憩室炎及び熱傷［第 2.7.4.5.3.2.4 項参照］）のみで認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA の 3 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例、好中球減少症 1 例［以上 2 例は、第 2.7.4.5.3.2.4 項参照］、及びリンパ球数減少 1 例）で認められた。TEAE の発現状況は、長期投与で変わらなかった。重症度が高度の TEAE は、バリシチニブ 4 mg 群で 1 例（憩室炎及び植皮）、All BARI 4-mg AA の 2 例（憩室炎及び植皮 1 例、好中球減少症 1 例［第 2.7.4.5.3.2.4 項参照］）のみで認められた。

各併合解析セット（Week 52 data cut-off）での日本人集団の検討結果の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.9 に示す。なお、全体集団での結果は、追加表 2.7.4.2-5 に示した。

追加表 2.7.4.5-5　有害事象の概要（Week 52 data cut-off、Safety、全体、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 datda cut-off									
	日本人		全体		日本人			全体		
	Extended BARI AA				All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 PYE=19.00 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=34.57 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=402.11 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.72 n (%) [IR]	All Doses N=53 PYE=83.97 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=27.27 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=43 PYE=55.09 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.44 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.69 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.19 n (%) [IR]
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	1 (4.3) [2.9]	9 (2.5) [2.1]	25 (4.6) [3.4]	1 (1.9) [1.2]	0	1 (2.3) [1.8]	54 (4.3) [3.2]	18 (3.2) [3.0]	36 (3.8) [3.3]
Patients ≥ 1 TEAE[a]	10 (71.4) [157.2]	21 (91.3) [262.9]	246 (67.4) [129.5]	399 (73.9) [132.7]	46 (86.8) [195.3]	16 (66.7) [143.7]	36 (83.7) [187.1]	872 (70.1) [118.5]	351 (62.2) [119.0]	604 (63.5) [115.9]
Mild	9 (64.3) [104.9]	15 (65.2) [85.0]	132 (36.2) [43.4]	205 (38.0) [38.9]	36 (67.9) [91.5]	14 (58.3) [101.0]	29 (67.4) [100.0]	466 (37.5) [38.3]	198 (35.1) [45.2]	329 (34.6) [40.6]
Moderate	1 (7.1) [5.7]	5 (21.7) [17.0]	105 (28.8) [30.9]	162 (30.0) [27.1]	8 (15.1) [10.9]	2 (8.3) [7.8]	5 (11.6) [9.9]	349 (28.1) [25.2]	141 (25.0) [28.2]	230 (24.2) [24.9]
Severe	0	1 (4.3) [2.9]	9 (2.5) [2.1]	32 (5.9) [4.4]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.6]	57 (4.6) [3.4]	12 (2.1) [2.0]	45 (4.7) [4.1]
Permanent DC from study drug due to AE	0	2 (8.7) [5.7]	9 (2.5) [2.1]	19 (3.5) [2.6]	3 (5.7) [3.5]	0	3 (7.0) [5.3]	33 (2.7) [1.9]	10 (1.8) [1.6]	23 (2.4) [2.1]
DC from study due to AE	0	1 (4.3) [2.8]	7 (1.9) [1.6]	18 (3.3) [2.4]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.6]	29 (2.3) [1.7]	7 (1.2) [1.2]	22 (2.3) [2.0]

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; IR = incidence rate; n=number of patients in the specified category, N=number of patients in the analysis set, n = number of patients in the specified category; PC = placebo control; PYE = patient year exposure; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event.

a Patients with multiple occurrences of the same event are counted under the highest severity.

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.5-6 いずれかのバリシチニブ群で 2 例以上に認められた TEAE の発現例数、発現割合、及び曝露量で調整した発現率（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）
（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
Preferred Term	BARI 2 mg N=14 PYE=19.00 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=34.57 n (%) [IR]	All Doses N=53 PYE=83.97 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=27.27 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=43 PYE=55.09 n (%) [IR]
上咽頭炎	3 (21.4) [16.8]	4 (17.4) [13.5]	11 (20.8) [15.6]	3 (12.5) [11.3]	7 (16.3) [15.0]
ざ瘡	1 (7.1) [5.5]	1 (4.3) [3.0]	5 (9.4) [6.3]	2 (8.3) [7.6]	3 (7.0) [5.7]
背部痛	2 (14.3) [11.2]	2 (8.7) [5.9]	5 (9.4) [6.2]	2 (8.3) [7.5]	3 (7.0) [5.5]
接触皮膚炎	1 (7.1) [5.2]	2 (8.7) [5.9]	5 (9.4) [6.3]	1 (4.2) [3.6]	4 (9.3) [7.5]
アレルギー性結膜炎	1 (7.1) [5.5]	2 (8.7) [5.9]	4 (7.5) [4.9]	1 (4.2) [3.7]	3 (7.0) [5.5]
頭痛	0	3 (13.0) [9.2]	4 (7.5) [4.9]	0	4 (9.3) [7.6]
単純ヘルペス	1 (7.1) [5.4]	1 (4.3) [3.0]	4 (7.5) [5.0]	1 (4.2) [3.7]	2 (4.7) [3.8]
麦粒腫	1 (7.1) [5.1]	1 (4.3) [2.8]	4 (7.5) [4.8]	1 (4.2) [3.5]	3 (7.0) [5.4]
インフルエンザ	2 (14.3) [11.3]	1 (4.3) [3.0]	4 (7.5) [5.2]	3 (12.5) [12.1]	1 (2.3) [1.8]
上気道感染	1 (7.1) [5.1]	3 (13.0) [9.1]	4 (7.5) [4.8]	1 (4.2) [3.5]	3 (7.0) [5.5]
高コレステロール血症	2 (14.3) [11.5]	1 (4.3) [2.9]	3 (5.7) [3.6]	2 (8.3) [7.7]	1 (2.3) [1.8]
悪心	0	2 (8.7) [6.2]	3 (5.7) [3.8]	0	2 (4.7) [3.7]
口腔ヘルペス	0	1 (4.3) [2.9]	3 (5.7) [3.7]	0	3 (7.0) [5.6]
外耳炎	1 (7.1) [5.3]	1 (4.3) [2.9]	3 (5.7) [3.6]	1 (4.2) [3.6]	2 (4.7) [3.6]
ワクチン接種後症候群	1 (7.1) [5.1]	0	3 (5.7) [3.5]	1 (4.2) [3.5]	2 (4.7) [3.5]
トランスアミナーゼ上昇	0	3 (13.0) [9.0]	3 (5.7) [3.6]	0	3 (7.0) [5.5]
蕁麻疹	2 (14.3) [10.5]	0	3 (5.7) [3.7]	2 (8.3) [7.2]	1 (2.3) [1.8]
上部腹痛	0	1 (4.3) [2.9]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.7]
関節痛	0	0	2 (3.8) [2.4]	2 (8.3) [7.2]	0
血中コレステロール増加	1 (7.1) [5.3]	0	2 (3.8) [2.4]	2 (3.8) [7.3]	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (8.7) [5.8]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.6]
齲歯	0	0	2 (3.8) [2.4]	1 (4.2) [3.6]	1 (2.3) [1.8]

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
Preferred Term	BARI 2 mg N=14 PYE=19.00 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=34.57 n (%) [IR]	All Doses N=53 PYE=83.97 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=27.27 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=43 PYE=55.09 n (%) [IR]
脂質異常症	0	2 (8.7) [6.0]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.7]
湿疹	2 (14.3) [11.7]	0	2 (3.8) [2.4]	2 (8.3) [7.7]	0
胃腸炎	1 (7.1) [5.4]	1 (4.3) [2.8]	2 (3.8) [2.4]	1 (4.2) [3.7]	1 (2.3) [1.8]
帯状疱疹	0	2 (8.7) [6.1]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.7]
角膜炎	1 (7.1) [5.6]	1 (4.3) [2.9]	2 (3.8) [2.4]	1 (4.2) [3.7]	1 (2.3) [1.8]
口腔咽頭痛	1 (7.1) [5.2]	1 (4.3) [2.9]	2 (3.8) [2.4]	1 (4.2) [3.6]	1 (2.3) [1.8]
咽頭炎	0	2 (8.7) [6.3]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.8]
そう痒症	1 (7.1) [5.6]	1 (4.3) [2.9]	2 (3.8) [2.4]	1 (4.2) [3.7]	1 (2.3) [1.8]
抜歯	1 (7.1) [5.2]	1 (4.3) [2.8]	2 (3.8) [2.4]	1 (4.2) [3.6]	1 (2.3) [1.8]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE=Patient years of exposure.
IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).
Preferred term in decreasing frequency in the All BARI AA group.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
MedDRA-J version 24.0
Source: [redacted]

事前に規定した注目すべき有害事象

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での日本人集団及び全体集団の事前に規定した注目すべき有害事象を評価した。

以下の事前に規定した注目すべき有害事象は、併合解析セット（Week 52 data cut-off）の全体集団で認められなかった（第 2.7.4.2.1.10.1.8 項）。

- 感染症のうち、結核、B 型肝炎ウイルスの再活性化
- 静脈血栓塞栓関連事象（VTE）
- 動脈血栓塞栓関連事象（ATE）（なお、［Week 52 data cut-off］のデータカットオフ日以降に、MACE の 1 例［急性心筋梗塞、バリシチニブ 2 mg 群］［第 2.7.4.2.1.9.4 項］が、外部の CEC により、ATE と判定された。）
- 消化管穿孔

また、以下の事前に規定した注目すべき有害事象は、併合解析セット（Week 52 data cut-off）の日本人集団で認められなかった（追加表 2.7.4.5-7）。

- 主要心血管イベント（MACE）及びその他の心血管系イベント
- 筋肉症状に関連する有害事象

- 非黒色腫皮膚癌（NMSC）及びNMSC以外の悪性腫瘍
- うつ病又は自殺／自傷行為に関連する有害事象
- 光線過敏性

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AAでの日本人集団の事前に規定した注目すべき有害事象の発現状況は、全体集団と同様であり、長期投与で日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AAでの日本人集団の事前に規定した注目すべき有害事象は、以下のとおり。

潜在的な日和見感染を含む感染症

日本人集団の感染症全体の発現状況は、長期投与で変わらなかった。各感染症の発現にバリシチニブ2 mg群とバリシチニブ4 mg群及びAll BARI 2-mg AAとAll BARI 4-mg AAで大きな差はなかった。重篤な感染症は、バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA の 1 例（憩室炎［第2.7.4.5.3.2.5 項参照］）のみで認められた。治験薬の投与中止に至った感染症は認められなかった。

高脂血症に関連する有害事象

日本人集団での高脂血症に関連する有害事象の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ4 mg群及びAll BARI 2-mg AAとAll BARI 4-mg AAで差は認められなかった。

肝障害に関連する有害事象

日本人集団での肝障害に関連する有害事象は、バリシチニブ4 mg群、All BARI 4-mg AAでのみ認められた。Week 36 data cut-offから新たな肝障害に関連する有害事象は認められなかった（第2.7.4.5.3.2.5項参照）。

- トランスアミナーゼ上昇：3例（軽度）
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：1例（軽度）
- 高ビリルビン血症：1例（中等度）
- 肝機能異常：1例（軽度）

アレルギー反応／過敏症

日本人集団でのアレルギー反応／過敏症（狭域検索）で認められた過敏症の SMQ（狭域検索）及び血管浮腫（狭域検索）の事象は、以下のとおり。

- バリシチニブ2 mg群（6例）：
  - アレルギー性鼻炎（軽度）及び接触皮膚炎（軽度）1例
  - 湿疹（中等度）1例
  - アレルギー性結膜炎（軽度）1例
  - 蕁麻疹（軽度）2例
  - 湿疹（軽度）1例

- バリシチニブ 4 mg 群（4 例）：
  - アレルギー性咳嗽（中等度）及び接触皮膚炎（軽度）1 例
  - アレルギー性結膜炎（軽度）2 例
  - 接触皮膚炎（軽度）1 例
- All BARI 2 mg AA（6 例）：
  - アレルギー性鼻炎（軽度）及び接触皮膚炎（軽度）1 例
  - 湿疹（中等度）1 例
  - アレルギー性結膜炎（軽度）1 例
  - 蕁麻疹（軽度）2 例
  - 湿疹（軽度）1 例
- All BARI 4-mg AA（8 例）：
  - アレルギー性咳嗽（中等度）及び接触皮膚炎（軽度）1 例
  - アレルギー性結膜炎（軽度）3 例
  - 接触皮膚炎（軽度）3 例
  - 口囲皮膚炎（軽度）及び蕁麻疹（軽度）1 例

アナフィラキシー反応の SMQ（狭域検索及びアルゴリズムに基づく評価）により特定されたアナフィラキシーの有害事象は認められなかった

各併合解析セット（Week 52 data cut-off）での日本人集団の検討結果の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.9 に示す。

追加表 2.7.4.5-7　注目すべき有害事象の概要（Week 52 data cut-off、Safety、全体、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 datda cut-off									
	日本人		全体		日本人			全体		
	Extended BARI AA				All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA	All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 PYE=19.0 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 PYE=34.6 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=365 PYE=402.1 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=540 PYE=720.7 n (%) [IR]	All Doses N=53 PYE=84.0 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 PYE=27.3 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=43 PYE=55.1 n (%) [IR]	All Doses N=1244 PYE=1668.4 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=564 PYE=576.7 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=951 PYE=1079.2 n (%) [IR]
Any TE infection	7 (50.0) [53.2]	12 (52.2) [64.2]	150 (41.1) [51.6]	227 (42.0) [44.4]	28 (52.8) [57.3]	9 (37.5) [45.1]	20 (46.5) [59.4]	509 (40.9) [43.3]	201 (35.6) [45.7]	334 (35.1) [41.4]
Serious infections	0	1 (4.3) [2.9]	2 (0.5) [0.5]	5 (0.9) [0.7]	1 (1.9) [1.2]	0	1 (2.3) [1.8]	14 (1.1) [0.8]	3 (0.5) [0.5]	11 (1.2) [1.0]
Infections led to study treatment discontinuation	0	0	1 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.1]	0	0	0	2 (0.2) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	1 (0.1) [0.1]
Infections led to study treatment interruption	0	3 (13.0) [9.3]	16 (4.4) [3.9]	24 (4.4) [3.3]	5 (9.4) [6.3]	1 (4.2) [3.7]	4 (9.3) [7.5]	69 (5.5) [4.1]	28 (5.0) [4.7]	41 (4.3) [3.8]
Opportunistic infections	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Herpes zoster	0	2 (8.7) [6.1]	9 (2.5) [2.1]	11 (2.0) [1.5]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.7]	30 (2.4) [1.8]	11 (2.0) [1.8]	19 (2.0) [1.7]
Herpes simplex	1 (7.1) [5.4]	2 (8.7) [6.1]	11 (3.0) [2.6]	15 (2.8) [2.0]	5 (9.4) [6.4]	1 (4.2) [3.7]	4 (9.3) [7.8]	35 (2.8) [2.1]	12 (2.1) [2.0]	24 (2.5) [2.2]
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TE viral hepatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients with ≥1 skin infection requiring antibiotic treatment	0	1 (4.3) [2.9]	10 (2.7) [2.4]	10 (1.9) [1.4]	2 (3.8) [2.4]	0	2 (4.7) [3.7]	30 (2.4) [1.8]	14 (2.5) [2.3]	18 (1.9) [1.6]
Hyperlipidemia	3 (21.4) [18.4]	4 (17.4) [12.6]	20 (5.5) [4.9]	51 (9.4) [7.4]	8 (15.1) [10.4]	4 (16.7) [16.0]	4 (9.3) [7.6]	90 (7.2) [5.5]	27 (4.8) [4.6]	63 (6.6) [6.0]
Positively adjudicated MACE	0	0	1 (0.3) [0.23]	0	0	0	0	1 (0.1) [0.06]	1 (0.2) [0.16]	0
Venous thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Arterial thromboembolic events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle symptoms	0	0	7 (1.9) [1.7]	10 (1.9) [1.4]	0	0	0	20 (1.6) [1.2]	9 (1.6) [1.5]	11 (1.2) [1.0]
Malignancies other than NMSC	0	0	0	2 (0.4) [0.3]	0	0	0	3 (0.2) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	2 (0.2) [0.2]
NMSC	0	0	1 (0.3) [0.2]	0	0	0	0	2 (0.2) [0.1]	2 (0.4) [0.3]	0
Hepatic disorders based on SMQ	0	6 (26.1) [19.5]	12 (3.3) [2.9]	30 (5.6) [4.2]	6 (11.3) [7.4]	0	6 (14.0) [11.6]	56 (4.5) [3.4]	16 (2.8) [2.7]	40 (4.2) [3.7]
Gastrointestinal perforations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression and suicide/ self-injury	0	0	7 (1.9) [1.7]	5 (0.9) [0.7]	0	0	0	16 (1.3) [0.9]	8 (1.4) [1.3]	7 (0.7) [0.6]
Narrow search and anaphylactic reaction	6 (42.9) [42.6]	4 (17.4) [13.1]	28 (7.7) [6.9]	52 (9.6) [7.4]	13 (24.5) [19.2]	6 (25.0) [26.3]	8 (18.6) [16.8]	110 (8.8) [6.8]	40 (7.1) [6.9]	71 (7.5) [6.7]
Anaphylactic reaction (algorithm)	0	0	1 (0.3) [0.2]	0	0	0	0	1 (0.1) [0.1]	1 (0.2) [0.2]	0
Photosensitivity reactions	0	0	1 (0.3) [0.2]	2 (0.4) [0.3]	0	0	0	4 (0.3) [0.2]	1 (0.2) [0.2]	3 (0.3) [0.3]

Abbreviations: IR = incidence rate; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in specified category; PYE = patient years of exposure.

IR is 100 times the number of patients experiencing the adverse event divided by the event-specific exposure to treatment (exposure time up to the event for patients with the event and exposure time to the end of the period for patients without the event, in years).

Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].

MedDRA version 24.0.

Source: [redacted]

併合解析セット（Week 52 data cut-off）で注目すべき有害事象に関連する臨床検査値の異常値を評価した結果、日本人集団で臨床検査値の異常値を示した被験者の割合は、おおむね全体集団と比べて低く、長期投与で日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった（追加表 2.7.4.5-8、追加表 2.7.4.5-9、追加表 2.7.4.5-10、追加表 2.7.4.5-11、追加表 2.7.4.5-12）。

なお、全体集団（Week 52 data cut-off）の結果は、追加表 2.7.4.2-18、追加表 2.7.4.2-19、追加表 2.7.4.2-22、追加表 2.7.4.2-25、追加表 2.7.4.2-26 に示した。

併合解析セット（Week 52 data cut-off）Ext BARI AA、All BARI AA での日本人集団の事前に規定した注目すべき有害事象関連する臨床検査値の異常値は、以下のとおり。

血液学的変化

- **好中球数減少**：日本人集団でグレードが 3 以上に悪化した被験者は、1 例（All BARI 4-mg AA、グレード 4）のみ認められた（追加表 2.7.4.5-8）。
- **リンパ球数減少**：日本人集団でグレードが 3 以上に悪化した被験者は、1 例（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA、グレード 3）のみ認められた（追加表 2.7.4.5-8）。
- **ヘモグロビン減少（貧血）**：日本人集団でグレードが 3 以上に悪化した被験者はいなかった（追加表 2.7.4.5-8）。
- **血小板数増加**：日本人集団で血小板数が 400x10^9/L 超に増加した被験者の割合は全体集団と比較して高かったが、Ext BARI AA と比較して All BARI AA で発現割合が大きく増加することはなかった（追加表 2.7.4.5-8）。また、血小板数が 600x10^9/L 超に増加した被験者はいなかった。

脂質レベルの影響

- **総コレステロール、LDL、HDL**：日本人集団で総コレステロール及び LDL の NCEP 基準の区分が上昇した被験者の発現率は、バリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 4-mg AA でそれぞれバリシチニブ 2 mg 群及び All BARI 2-mg AA と比較して高い傾向にあった（追加表 2.7.4.5-9）。HDL は、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった。
- **トリグリセリド**：トリグリセリドの NCEP 基準の区分が上昇した被験者の発現率に、バリシチニブ 2 mg 群とバリシチニブ 4 mg 群及び All BARI 2-mg AA と All BARI 4-mg AA で差は認められなかった（追加表 2.7.4.5-9）。

CPK 増加

日本人集団で CPK のグレードが 3 以上に悪化した被験者は、1 例（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA、グレード 4）のみ認められた（追加表 2.7.4.5-10）。

肝機能異常

- **ALT、AST の増加**：日本人集団で ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上となった被験者は、それぞれ 1 例（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA）のみであった（追加表 2.7.4.5-11）。ALT 及び AST が ULN の 5 倍以上となった被験者はいなかった。
- **総ビリルビン、ALP の増加：**ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者は 1 例（バリシチニブ 4 mg 群、All BARI 4-mg AA）のみであった（追加表 2.7.4.5-11）。ALP が ULN の 1.5 倍以上となった被験者はいなかった。

腎機能への影響

クレアチニンのグレードが 2 以上に悪化した被験者はいなかった（追加表 2.7.4.5-12）。

各併合解析セット（Week 52 data cut-off）での日本人集団の検討結果の詳細は、第 5.3.5.3.2 項 Addendum Section 5.9 に示す。

追加表 2.7.4.5-8　試験期間中のいずれかの時点で血液学的検査値に CTCAE グレードの悪化が認められた被験者の割合

（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=43 n (%)
Neutrophils					
Any CTCAE grade increase	1 (7.1)	3 (13.0)	9 (17.0)	1 (4.2)	7 (16.3)
CTCAE Grade 3+ (<1.0x10^9/L)	0	0	1 (1.9)	0	1 (2.3)
Lymphocytes					
Any CTCAE grade increase	3 (21.4)	2 (8.7)	10 (18.9)	5 (20.8)	4 (9.3)
CTCAE Grade 3+ (<0.5x10^9/L)	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.3)
Hemoglobin					
Any CTCAE grade increase	2 (14.3)	4 (17.4)	11 (20.8)	4 (16.7)	7 (16.3)
CTCAE Grade 3+ (<8.0 g/dL)	0	0	0	0	0
Platelets					
Any CTCAE grade increase	0	0	0	0	0
CTCAE Grade 3+ (<50x10^9/L)	0	0	0	0	0
Thrombocytosis (>400x10^9/L)	3 (23.1)	8 (34.8)	15 (29.4)	5 (25.0)	10 (24.4)
Thrombocytosis (>600x10^9/L)	0	0	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

CTCAE version 5.0 is used.

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.5-9　試験期間中のいずれかの時点で脂質レベルの NCEP 基準の区分の上昇が認められた被験者の割合

（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=23 n (%) [IR]	All Doses N=53 n (%) [IR]	BARI 2 mg N=24 n (%) [IR]	BARI 4 mg N=43 n (%) [IR]
Total Cholesterol NCEP Criteria High (≥ 6.21 mmol/L)	3 (21.4) [15.8]	10 (45.5) [28.9]	18 (36.7) [21.4]	4 (19.0) [14.7]	14 (35.9) [25.4]
LDL NCEP Criteria Borderline High+ (≥ 3.36 mmol/L)	6 (42.9) [31.6]	13 (65.0) [37.6]	26 (60.5) [31.0]	6 (31.6) [22.0]	19 (61.3) [34.5]
LDL NCEP Criteria High+ (≥ 4.14 mmol/L)	1 (7.1) [5.3]	7 (31.8) [20.2]	10 (19.6) [11.9]	2 (9.5) [7.3]	7 (17.1) [12.7]
HDL NCEP Criteria High (≥ 1.55 mmol/L)	5 (55.6) [26.3]	5 (55.6) [14.5]	15 (62.5) [17.9]	5 (41.7) [18.3]	8 (57.1) [14.5]
Triglycerides NCEP Criteria High+ (≥2.26 mmol/L)	2 (15.4) [10.5]	3 (15.8) [8.7]	7 (15.9) [8.3]	4 (19.0) [14.7]	3 (9.1) [5.4]
Triglycerides NCEP Criteria Very High+(≥5.65 mmol/L)	0	0	0	0	0

Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group; NCEP = National Cholesterol Education Program.

Percentages are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

Source: [redacted]

追加表 2.7.4.5-10 試験期間中のいずれかの時点で CPK 増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合
（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=43 n (%)
Any CTCAE increase	3 (21.4)	9 (39.1)	17 (32.1)	4 (16.7)	13 (30.2)
CTCAE Grade 3+ (>5x ULN)	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.3)

Abbreviations: CPK = creatine phosphokinase; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.
Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).
CTCAE version 5.0 is used.
Source: [redacted]

追加表 2.7.4.5-11 試験期間中のいずれかの時点で肝機能検査値の増加が認められた被験者の割合
（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=43 n (%)
ALT ≥3x ULN	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.3)
ALT ≥5x ULN	0	0	0	0	0
ALT ≥10x ULN	0	0	0	0	0
AST ≥3x ULN	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.3)
AST ≥5x ULN	0	0	0	0	0
AST ≥10x ULN	0	0	0	0	0
Bilirubin ≥2x ULN	0	1 (4.3)	1 (1.9)	0	1 (2.3)
ALP ≥1.5x ULN	0	0	0	0	0

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients who have at least one measure falling into both the baseline and post-baseline categories; ULN = upper limit of normal.
Percentages are n divided by N-obs. The 'All' category includes all patients with at least one post-baseline measurement including those patients who have missing baseline.
Data cut-off date for JAIR is [redacted], 20[redacted] and data cut-off date for JAHO is [redacted], 20[redacted].
Source: [redacted]

追加表 2.7.4.5-12　試験期間中のいずれかの時点でクレアチニン増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合

（Week 52 data cut-off、Safety、日本人）（Ext BARI AA、All BARI AA）

	Week 52 data cut-off				
	Extended BARI AA		All BARI AA	All BARI 2-mg AA	All BARI 4-mg AA
	BARI 2 mg N=14 n (%)	BARI 4 mg N=23 n (%)	All Doses N=53 n (%)	BARI 2 mg N=24 n (%)	BARI 4 mg N=43 n (%)
Any CTCAE increase	0	2 (8.7)	2 (3.8)	0	2 (4.7)
CTCAE Grade 2+	0	0	0	0	0
CTCAE Grade 3+	0	0	0	0	0

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety analysis set; n = number of patients in the specified category; NAR = number of patients at risk for the specified abnormality in each treatment group.

Percentages for the CTCAE increases are based on the number of patients at risk for the specific abnormality in each treatment group (NAR).

CTCAE version both Version 3.0 and Version 4.03 are used.

Source: [redacted]

2.7.4.5.4 薬物相互作用

AA 患者を対象とした臨床開発プログラムでは、薬物相互作用を評価する追加の試験は実施していない。

唯一知られている薬物相互作用は、プロベネシドなど強力な阻害作用を示す有機アニオントランスポーター（organic anion transporter：OAT）3 阻害剤であり（オルミエント添付文書 2021）、バリシチニブと併用することにより、バリシチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある［既提出申請資料（RA）第 2.7.4.5.3 項］。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

JAK-STAT 経路は、早期の胚発生に影響を及ぼす細胞接着及び細胞極性に関連していることが示されている。バリシチニブがヒト胎児の発達に与える影響は明らかになっていないが、ラット及びウサギを用いた試験で催奇形性が認められた。骨格異常等の胎児毒性（ヒトでの最大曝露量よりも高い曝露量でみられた）が認められたことから、バリシチニブは子宮での骨形成に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験では、妊婦及び授乳婦は除外された。AA 患者での潜在的なリスクを管理するため、妊娠可能な女性及びそのパートナーは、試験期間中及び治験薬の最終投与から少なくとも 4 週間後まで確実な避妊法を実施することとした。バリシチニブのすべての臨床試験で「妊娠」を試験中止基準とした。

妊娠が報告された場合の追跡調査方法

臨床試験に参加する被験者の妊娠又はそのパートナーの妊娠が報告された場合、治験依頼者は報告のあった出産予定日又は出産推定日の約 1 ヵ月後に妊娠アウトカムフォームを実施医療機関に送付し、以下を含む関連情報の提供を要請した。

- 過去の妊娠歴及びその転帰
- 有害な妊娠転帰に対する既知のリスク因子
- 併用薬
- 妊娠合併症及び介入処置
- 新生児／乳児のデータ（分娩日、在胎期間、人口統計学的データ、アプガー指数、合併症、及び介入処置を含む）
- 治験担当医師による治験薬との因果関係の判定

先天異常が報告された場合は、追跡調査を実施して追加で詳細情報を入手し、転帰を記録することとした。妊娠／乳児に関する情報は重要であると考え、追跡調査を実施して転帰情報を入手することとした。

先天性欠損症及び流産の背景リスク

発現した集団に対する主要な先天性欠損症及び流産の背景となるリスクの予測は不明であるが、すべての妊娠には、先天性欠損、欠損、又はその他の有害事象の背景リスクがある。 米国一般

集団において、臨床的に認められた妊娠における主な先天性欠損症及び流産の背景リスクの推定値は、それぞれ 2% ～4% 及び 15% ～ 20% と推定される。

バリシチニブの臨床開発プログラム期間中の妊娠

2021 年 2 月 13 日時点で、RA、AD、AA 等の患者を対象としたバリシチニブの臨床開発プログラム期間中に妊娠した女性は 56 例、試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナーの妊娠が 11 例報告されている。

AA 患者を対象とした臨床試験期間中の妊娠

2021 年 2 月 13 日時点で、AA を対象とした臨床試験期間中に妊娠した女性は 6 例報告されている。妊娠の転帰は、1 例が選択的中絶、1 例が自然流産、1 例が稽留流産、3 例が妊娠中（2021 年 2 月 13 日時点）であった（表 2.7.4.7-4）。

試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナーの妊娠は報告されていない。

AA 以外の疾患を対象とした臨床試験期間中の妊娠

2021 年 2 月 13 日時点で、AA 以外の疾患を対象とした臨床試験期間中に妊娠した女性は 50 例報告されている。妊娠の転帰は、13 例が正期産、12 例が妊娠中、7 例が選択的中絶、8 例が自然流産、3 例が早産、1 例が子宮内胎児死亡（メトトレキサートによる流産）、6 例が転帰不明であった。

また、試験期間中にバリシチニブを投与された男性のパートナー11 例の妊娠及び 4 例の正期産が報告されている。

AA 患者を対象とした臨床試験期間中の授乳

AA を対象とした試験で授乳期間中の女性にバリシチニブを投与した症例は報告されていない。

2.7.4.5.6 過量投与

バリシチニブの 40 mg までの単回投与試験及び 20 mg を 1 日 1 回投与までの 10 日間反復投与試験の結果、用量制限毒性は認められなかった。健康被験者を対象にバリシチニブ 40 mg を単回投与したときの薬物動態の結果から、24 時間以内に投与量の 90%超が排泄されると予測された。

AA 患者を対象としたバリシチニブの臨床試験で、治験実施計画書からの逸脱として、誤って 1 日 2 回服用してしまった症例が報告されたが、過量投与による有害事象は報告されていない。

バリシチニブの 40 mg までの単回投与試験で認められた忍容性及び非臨床試験の安全域の結果から、バリシチニブの過量投与が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。AA 患者を対象とした臨床試験では、過量投与に関する新たな安全性上の知見は認められなかった。

2.7.4.5.7 薬物乱用

動物及び薬物乱用患者を対象とした依存性試験は実施していない。これまでに実施したバリシチニブの臨床試験で、バリシチニブの身体的又は精神的依存性を示唆する結果は得られていない。バリシチニブは血液脳関門を通過しないため、バリシチニブによる薬物乱用はないと推測される。

AA 患者を対象とした臨床試験の安全性のデータから薬物乱用の事象は特定されなかった。併合解析セット（Week 36 data cut-off）All BARI AA において、「薬物乱用および依存 SMQ（20000101）」に該当する有害事象に薬物乱用又は薬物依存を示唆する事象は認められなかった。

非合法な目的でバリシチニブが乱用される可能性はリスクとみなさなかった。他の JAK 阻害剤が嗜癖症に至った薬物乱用又は薬物依存性を生じたという報告はない（ゼルヤンツ添付文書 2019）。RA 患者、AD 患者及び AA 患者を対象とした臨床試験のデータから薬物乱用又は薬物依存のリスクは特定されなかった。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱は身体的依存を引き起こした可能性のある突然の断薬又は薬物の大幅な減量と定義される。身体的依存とは、薬物の反復使用に対する生理学的適応により生じる状態のことであり、離脱徴候及び症状として現れる。反跳現象は、実薬投与中止後に、投与中止が原因で発現する事象又は重症度が悪化する事象と定義される。

AA 患者を対象とした臨床試験では、バリシチニブの投与中断後にベースラインから AA の症状の悪化が認められていないかどうかを確認した。

離脱症状及び反跳症状に関連する TEAE を「薬物離脱 SMQ（20000102）」を用いて特定した。その結果、薬物離脱症候群が 1 例で認められたが、治験薬との関連はなかった。被験者は 4[redacted]歳の[redacted]で、既往歴に[redacted]があり、バクロフェンの皮下注射の治療を受けていた。被験者は、バクロフェンのポンプシステムの故障による薬物離脱症候群（重篤な有害事象）を報告した。ポンプシステムの交換後、患者の状態は改善した。このほかに離脱症状及び反跳症状を示唆する事象は認められなかった。

離脱症状及び反跳症状に関連する TEAE を薬物離脱 SMQ（20000102）を用いて検討した結果、バリシチニブの離脱症状及び反跳現象に関連する安全性上の懸念は報告されていない。

なお、JAHO 試験では、ベースライン時にバリシチニブ 2 mg 又は 4 mg 群に割り付けられた被験者は、Week 52 の有効性に基づき、同じ用量のバリシチニブ又はプラセボのいずれかの群に 3:1 の比で無作為に割り付けて試験を継続することとしている（第 2.7.6.2.1 項）。JAHO 試験は、本申請のデータカットオフ時点で継続中であり、盲検性を維持するため、実薬投与中止後の有効性及び安全性データは本申請に含めることができない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

バリシチニブが自動車運転及び機械操作能力に及ぼす影響は知られていない。RA 患者及び AD 患者を対象とした臨床試験で、自動車運転又は機械操作能力に影響を及ぼすことを示唆するシグナルは認められず、精神機能の障害を示した所見もなかった。

併合解析セット（Week 36 data cut-off）BARI AA PC を用いて、自動車運転及び機械操作能力への影響を示唆する TEAE を評価した。その結果、疲労、浮動性めまい、不眠症、振戦、頭位性回転性めまい、失神、倦怠感、傾眠、無力症、回転性めまいが認められたが、バリシチニブの投与による自動車運転又は機械操作能力への影響を示唆するシグナルは認められなかった。本結果は、バリシチニブの確立された安全性プロファイルと同様であった。

2.7.4.6 市販後データ

バリシチニブは 2017 年 2 月 13 日に中等症から重症の成人 RA 患者に対する治療薬として欧州委員会で初めて承認された。2021 年 6 月時点で、欧州、米国及び日本を含む 70 ヵ国以上で RA を対象に承認されている。中等症から重症の成人 AD 患者に対するバリシチニブの使用は、2020 年 10 月 19 日に欧州委員会で承認された。2021 年 6 月時点で欧州、日本を含む 40 ヵ国以上で承認されている。

本申請にあたって、RA 市販後に得られたデータを総合的に評価し、国内安全性情報、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report：PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report：PBRER）及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の記載を検討した。

最新の PSUR／PBRER 及び国内安全性情報は、以下のとおり。

- 第 8 回 PSUR（調査期間 20■年■月 ■日～20■年■月 ■日）（第 5.3.6.1 項）
- 第 6 回国内安全性定期報告（調査期間 20■年■月 ■日～20■年■月 ■日）（第 5.3.6.2 項）

2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）／定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）

最新の PSUR／PBRER では、78,000 人（38,400 人年）の患者にバリシチニブが投与されたと推定される。最新の PSUR の調査単位期間中に得られたデータ及び蓄積された情報を検討した結果、中等症から重症の成人 RA 患者及び中等症から重症の成人 AD 患者を対象とした確立されたバリシチニブの良好なベネフィット・リスクバランスが維持されたと結論付けた。

2.7.4.6.2 日本における市販後データ（安全性定期報告）

最新の国内安全性定期報告に含まれるデータは、以下のとおり。

- RA 市販直後調査（20■年■月報告済み）
- RA 特定使用成績調査（実施中）
  中間解析時の副作用発現割合は 20.4%（971/4750 例）であり、RA 承認申請時の臨床試験の副作用発現割合（24 週時）（併合解析［All BARI RA］の全体集団 39.9%）を超えるものではなかった。また市販後の安全性プロファイルは臨床試験で確認されたものの範囲内と考えられた。
- RA 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JADY 試験）（実施中）
  本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 268 例であり、副作用は 159 例（59.33%）に認められた。また、当該調査単位期間中に報告された有害事象は 14 例 15 件であり、いずれも重篤で、帯状疱疹性髄膜炎 1 件を除き、本剤との因果関係は否定された。複数件集積された有害事象は胃腸炎 2 件であった。
- AD 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JAHN 試験）（実施中）
  製造販売後臨床試験移行後、当該調査単位期間終了までに本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 185 例であり、副作用の発現割合は 1.62%（3 例）であった。また、当該調査単位期間中に報告された有害事象は 2 例 2 件であり、いずれも重篤で、本剤との因果関係は否定された。内訳は、COVID-19 肺炎及びホジキン病が各 1 件であった。

- AD 製造販売後臨床試験（I4V-MC-JAIN 試験）（実施中）
  製造販売後臨床試験移行後、当該調査単位期間終了までに本試験に参加した日本人（安全性解析対象例数）は 60 例であり、副作用の発現割合は 6.67%（4 例）であった。また、当該調査単位期間中に報告された有害事象は 1 例 1 件であり、肥厚性瘢痕であった。本事象は重篤で、本剤との因果関係は否定された。

【参考文献】

Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):71-80.

[CFR] Code of Federal Regulations. US National Archives and Records Administration's Office of the Federal Register and Government Publishing Office. Electronic Code of Federal Regulations; Title 21 Food and Drugs, Part 312 Investigational New Drug Application, Subpart B Investigational New Drug Application (IND), Section 312.32. Published 29 September 2010. https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=d9706c2cdaf6365971bafe5fea482ada&mc=true&node=pt21.5.312&rgn=div5#se21.5.312_132. Accessed 25 June 2021.

[CTCAE] Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5.0. Published November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed 25 June 2021.

Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):463-474.

Fleischmann RM, Damjanov NS, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week, dose-ranging study of decernotinib, an oral selective JAK-3 inhibitor, as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(2):334-343.

Gadina M, Le MT, Schwartz DM, et al. Janus kinases to jakinibs: from basic insights to clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(suppl 1):i4-i16.

[ICH] International Conference on Harmonisation. Harmonised Tripartite Guideline: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. E2A. 1995. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156127.pdf. Accessed 25 June 2021.

Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomised, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1009-1019.

Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-981.

Kuhn KA, Manieri NA, Liu TC, et al. IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. *PLoS One.* 2014;9(12):e114195.

Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, et al. Should a platelet limit of 600 x 10(9)/l be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol.* 1998;100(1):15-23.

Mercer LK, Lunt M, Low AL, et al.; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1087-1093.

Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med.* 2014;127(12):1208-1232.

[NCEP] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp-3-cholesterol-full-report.pdf. Accessed 25 June 2021.

Papp KA, Menter MA, Abe M, et al.; OPT Pivotal 1 and OPT Pivotal 2 investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):949-961.

Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-1277.

Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1057-1064.

Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, et al.; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients withw.t rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1150-1158.

Toussi A, Barton VR, Le ST, et al. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: a systematic review [published online June 17, 2020]. *J Am Acad Dermatol.* 2020.

Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Adler SG, et al. JAK1/JAK2 inhibition by baricitinib in diabetic kidney disease: results from a phase 2 randomized controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):1950-1959.

Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, et al. Psychological profile and quality of life of patients with alopecia areata. *Skin Appendage Disord*. 2019;5(5):293-298.

Villasante Fricke AC and Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:397-403.

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2107-2116.

Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41(5):837-852.

Zhang Y, Warren MS, Zhang X, et al. Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(4):485-489.

アクテムラ®点滴静注用添付文書第 1 版. 2020. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/450045_6399421A1020_1_18. Accessed 25 June 2021.

オルミエント®錠添付文書第 4 版. 2021. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/530471_3999043F1020_1_08. Accessed 25 June 2021.

ジャカビ®錠添付文書第 1 版. 2021. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/300242_4291034F1029_1_09. Accessed 25 June 2021.

ゼルヤンツ®錠添付文書第 3 版. 2019. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/672212_3999034F1020_2_01. Accessed 25 June 2021.

オルミエント錠４ｍｇ
オルミエント錠２ｍｇ

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5 参考文献..... 1

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1 で引用した文献

該当なし

(2) 2.7.2 で引用した文献

該当なし

(3) 2.7.3 で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

(4) 2.7.4 で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

(5) 2.7.6 で引用した文献

該当なし